

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**REPERCUSIÓN EN LOS BIOMARCADORES ESTRUCTURALES
OBSERVABLES POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA
ÓPTICA TRAS INYECCIÓN INTRAVITREA DE IMPLANTE DE
DEXAMETASONA EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Autor: Carla Folgado de la Herrán

Colaborador: Clara Inés Martínez Rubio

Director: David Salom Alonso

Valencia, a 10 de mayo de 2021

Agradecimientos:

A todo aquel que con su granito de arena ha hecho posible que llegara hasta aquí. Y en especial a mi Padre, Madre, Claudia, Belén, Gabriel y Carles, que más que granito han sido kilos.

ÍNDICE

I.	Índice abreviaturas	pág.1
II.	Resumen	pág.2
	(Hipótesis y objetivos, material y métodos, resultados, conclusiones)	
III.	Palabras clave	pág.2
IV.	Abstract	pág.3
V.	Introducción	pág.4
VI.	Hipótesis	pág.29
VII.	Objetivos	pág.29
VIII.	Materiales y métodos	pág.30
	VIII. I Diseño del estudio	pág.30
	VIII. II Participantes del estudio	pág.30
	VIII. III Variables del estudio	pág.31
	VIII. IV Análisis OCT	pág.32
	VIII. V Clasificación de los participantes	pág.33
	VIII. VI Análisis estadísticos	pág.33
IX.	Resultados	pág.35
X.	Discusión	pág.38
XI.	Conclusiones	pág.52
XII.	Bibliografía	pág.53
XIII.	Anexos	pág.64
	XIII. I Anexo I: Tablas complementarias	pág.64
	XIII. II Anexo II Dictamen del Comité de Ética de la Investigación:	pág.73
	XIII. III Anexo III: Póster	pág.75

I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Siglas Aclaración terminológica

AAO	Academia Americana de Oftalmología	EZ	<i>Ellipsoid Zone</i> . Zona elipsoide
AGF	Angiografía con Fluoresceína	HTA	Hipertensión Arterial
AV	Agudeza Visual	IL	Interleucinas
BHR	Barrera Hematoretiniana	MA	Microaneurismas
CMT	<i>Central Macula Thickness</i> . Espesor central macular	MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
CRV	Cirugía Retino-Vítrea	MLE	Membrana Limitante Externa
CST	<i>Central Subfield Thickness</i> .	OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> . Tomografía de Coherencia Óptica
DM	Diabetes Mellitus	OCTA	Angiografía-OCT
DNS	Desprendimiento Neurosensorial Subfoveal	PIO	Presión IntraOcular
DRIL	<i>Disorganization Retinal Inner Layers</i> . Desorganización de las capas intrarretinianas	PRH	Puntos Retinianos Hiperreflectivos
DROL	<i>Disruption Retinal Outer Layers</i> . Desorganización de las capas retinianas externas	RD	Retinopatía Diabética
DXM	Dexametasona	RDNP	Retinopatía Diabética No Proliferativa
EA	Exudado Algodonoso	RDP	Retinopatía Diabética Proliferativa
ED	Exudado Duro	SD-OCT	<i>Spectral Domain-OCT</i> . Dominio spectral OCT
EJO	<i>European Journal of Ophthalmology</i>	SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
EMA	European Medicines Agency. Agencia Europea de Medicamentos	SS-OCT	Swept-Source-OCT
EMCS	Edema Macular Clínicamente Significativo	SSPiM	<i>Suspended scattering particles in motion</i>
EMD	Edema Macular Diabético	TVM	Tracción Vítreo Macular
EMQ	Edema Macular Quístico	VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> . Factor de crecimiento vascular endotelial
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina	ZAF	Zona Avascular de Fóvea
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	ZO	Zonula Occludens

II. RESUMEN

Hipótesis y Objetivos: La Tomografía de Coherencia Óptica Swept-Source (SS-OCT) es capaz de detectar biomarcadores retinianos con valor pronóstico para establecer una mejor o peor respuesta en el tratamiento del edema macular diabético (EMD) mediante el implante intravítreo de liberación prolongada de dexametasona Ozurdex®. En nuestro estudio presentedemos evaluar la existencia de una posible variación en los biomarcadores estructurales antes y después del tratamiento, intentando establecer aquellos con posible valor pronóstico de respuesta al tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de 20 ojos con EMD tratados con Ozurdex®. Se evaluaron las imágenes por dos observadores diferentes obtenidas con SS-OCT antes y tras tres meses de la inyección. Paralelamente, se estudió la evolución de la agudeza visual (AV) y presión intraocular (PIO). Los biomarcadores analizados incluyeron: grosor macular, presencia y contenido del edema macular quístico (EMQ), puntos retinianos hiperreflectivos (PRH), desprendimiento neurosensorial subfoveal (DNS), desorganización de las capas intrarretinianas (DRIL) y desorganización de las capas retinianas externas (DROL), en zona elipsoide (EZ) y/o membrana limitante externa (MLE).

Resultados: El grosor macular medio pretratamiento significativamente postratamiento ($p = 0,00014$). La AV y la PIO no mostraron cambios significativos en la segunda SS-OCT. Ambos observadores obtuvieron una reducción significativa tras el tratamiento en: presencia de EMQ ($p = 0,016$, $p = 0,008$, respectivamente) y DROL MLE ($p = 0,04123$, ambos). Y una $p > 0.05$ para los biomarcadores: DNS, PRH, contenido EMQ, DRIL y DROL EZ.

Conclusiones: EMD con EMQ, engrosamiento macular y/o desorganización MLE, responde al implante de dexametasona. Por el contrario, no lo hacen los biomarcadores PRH, DNS, DRIL y desorganización de EZ. Se necesitan más estudios para entender la evolución del contenido del EMQ. El tratamiento con Ozurdex® no causó un aumento de la PIO ni una mejora en la AV.

III. PALABRAS CLAVE

Edema macular diabético, implante intravítreo de dexametasona, Ozurdex®, biomarcadores retinianos, tomografía de coherencia óptica, SS-OCT.

IV. ABSTRACT

Hypothesis and Objectives: Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT) is able to detect retinal biomarkers with prognostic value to establish a better or worse response in the treatment of diabetic macular edema (DME) using Ozurdex® dexamethasone extended-release intravitreal implant. In our study we present to evaluate the existence of a possible variation in structural biomarkers before and after treatment, trying to establish those with possible prognostic value of response to treatment.

Materials and methods: Retrospective study of 20 eyes with DME treated with Ozurdex®. Images obtained with SS-OCT before and three months after injection were evaluated by two different observers. In parallel, the evolution of visual acuity (VA) and intraocular pressure (IOP) was studied. The biomarkers analyzed included: macular thickness, presence and content of cystic macular edema (CME), hyperreflective retinal spots (HRP), subfoveal neurosensory detachment (SND), disorganization of intraretinal layers (DRIL) and disorganization of outer retinal layers (ORL), in ellipsoid zone (EZ) and/or external limiting membrane (ELM).

Results: Pretreatment mean macular thickness significantly increased post-treatment ($p = 0.00014$). VA and IOP did not show significant changes on the second SS-OCT. Both observers obtained a significant reduction after treatment in: presence of CME ($p = 0.016$, $p = 0.008$, respectively) and DRIL MLE ($p = 0.04123$, both). And a $p > 0.05$ for the biomarkers: DNS, PRH, EMQ content, DRIL and DRIL EZ.

Conclusions: DME with EMQ, macular thickening and/or MLE disruption, responds to dexamethasone. In contrast, PRH, DNS, DRIL and EZ disruption biomarkers do not. Further studies are needed to understand the evolution of MLE content. Ozurdex® treatment did not cause an increase in IOP or improvement in VA.

Key words: diabetic macular edema, dexamethasone intravitreal implant, Ozurdex®, retinal biomarkers, optical coherence tomography, SS-OCT.

V. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la actualidad. Según la Federación Internacional de Diabetes el número de diabéticos en 2021 en todo el mundo, entre los 20-65 años, asciende a 352 millones. Su incidencia y prevalencia aumentan de forma exponencial, estimándose que en 2030 alcanzará la cifra de 417 millones de diabéticos (1). En España, según la EpData, se estimó que en 2020 había casi 6 millones de diabéticos. Una tasa aproximada de 8 de cada 100 personas (2).

Dentro de las principales complicaciones de esta enfermedad se encuentra la retinopatía diabética (RD) y es una de las principales causas de ceguera prevenible en personas de mediana edad en países desarrollados (3). Esta enfermedad está caracterizada por la presencia de cambios microvasculares progresivos que dan lugar a diferentes signos de retinopatía, tales como: microaneurismas (MA), exudados y hemorragias (ver figura 1) (4).

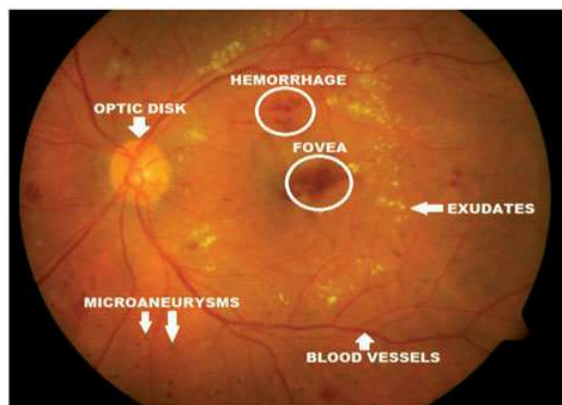


Figura 1. Signos básicos de la retinopatía. Disco Óptico, hemorragia, fovea, exudados, microaneurismas, vasos sanguíneos (4 p2).

La presencia de MA es el signo más precoz de la RD y es consecuencia de la dilatación focal de pequeños vasos sanguíneos. En la imagen de fondo de ojo se aprecian los MA como pequeños puntos redondeados de color rojo oscuro. Cuando estos vasos debilitados se rompen, aparecen las hemorragias. Éstas se ven como manchas de sangre que se filtran a las capas medias de la retina. Dada su localización y composición, las hemorragias pueden interferir en el paso de la luz a través de la retina, que dependiendo de su tamaño pueden llegar incluso a generar áreas escotomatosas en el campo visual (4-5).

Por otro lado, la alteración de la permeabilidad capilar retiniana puede provocar la fuga de líquido y el sangrado de los vasos sanguíneos dan lugar al depósito de lipoproteínas en el tejido retiniano, conocidos como exudados. Estos, se aprecian en el fondo de ojo como

cuerpos irregulares blancos o amarillos con alta intensidad y según su apariencia se clasifican en tres tipos: exudados duros (ED), exudados de placas circunscritas y exudados blandos o algodinosos (EA). Los ED son pequeños depósitos blanquecinos o amarillentos brillantes con márgenes afilados. Por lo general se encuentran en las capas externas de la retina, pero pueden ser más profundos, sobre todo cuando hay engrosamiento retiniano (edema). Los exudados de placa son la acumulación difusa de lipoproteína con un tamaño variable. Y los EA, se encuentran en la retina superficial, tienen un aspecto más blanco o amarillo pálido y su forma es redonda u ovalada con bordes mal definidos (6-7). Finalmente es la agrupación de estos cambios microvasculares progresivos de retina en la RD, lo que acaba conduciendo a isquemia tisular, aparición de neovascularización, aumento de la permeabilidad y/o edema macular (3).

La RD según su nivel de progresión se puede dividir en varias etapas. El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) mediante un estudio prospectivo en 1991, propuso una clasificación en base a la eficacia del tratamiento con láser para el edema macular y la retinopatía diabética. Dentro de su clasificación se tienen en cuenta características de fondo de ojo como: MA, hemorragias intravítreas, exudados duros y algodinosos, proliferación fibrosa o anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) (7-8). Ha sido considerada la clasificación “*gold standard*”. Sin embargo, debido a su complejidad no se usa habitualmente en la práctica clínica, aunque sí es la clasificación de elección en los ensayos clínicos (9). En 2002 surgió una nueva clasificación por el *Global Diabetic Retinopathy Task Force*, que, tomando como referencia las bases establecidas por el ETDRS, propusieron un nuevo estadiaje para la retinopatía diabética de más fácil manejo, la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía y del Edema Macular Diabético. La nueva clasificación agrupó la gravedad de la enfermedad en cinco etapas para la RD, tres etapas de bajo riesgo (no aparente, leve, moderada), una cuarta etapa de RD no proliferativa (RDNP) grave y una quinta etapa de RD proliferativa (RDP). Dentro de cada subgrupo el edema macular diabético (EMD) se estableció como presente o ausente (10). Resumen de la clasificación en las figuras 2 y 3.

Nivel de severidad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
No retinopatía aparente	No anomalías
Retinopatía no proliferante leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferante moderada	Más que microaneurismas pero menos que los hallazgos de la severa
Retinopatía no proliferante severa	Más de 20 hemorragias en cada cuadrante. Irregularidades venosas en dos cuadrantes o anomalías vasculares en uno. No se evidencian signos de retinopatía proliferante
Retinopatía proliferante	Uno o más de los siguientes: Neovasos Hemorragia vítrea o prerretinina

Figura 2. Resumen de la clasificación de la RD, según la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético (9).

Nivel de severidad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
Edema macular ausente	No engrosamiento retiniano ni exudados en polo posterior
Edema macular presente	Engrosamiento retiniano o exudados en polo posterior Leve: distantes de la mácula Moderado: Próximas al centro de la mácula Severo: englobando al centro de la mácula

Figura 3. Resumen de la clasificación de la retinopatía diabética, según la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético (9).

En términos generales, si el paciente presenta hemorragias intravítreas, EA, perlas venosas o IRMA en ausencia de neovascularización, se clasifica como RDNP. Y luego según la cantidad de los síntomas en leve, moderada o severa. Y si el paciente presenta neovascularización en el disco o en otra parte de la retina o hemorragia vítrea, se clasifica como RDP (ver figura 4) (11).

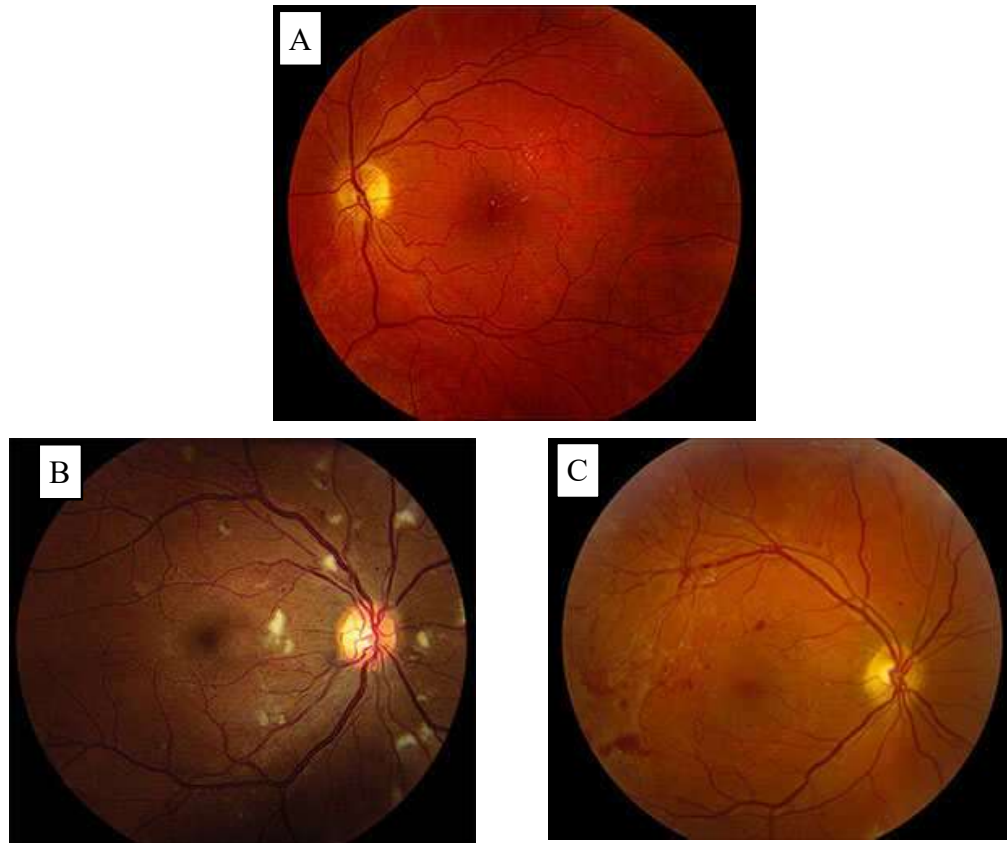


Figura 4. Clasificación de la retinopatía diabética (RD) en imágenes. A) RD no proliferativa (RDNP) leve, con microaneurismas y exudados. B) RDNP severa con exudados algodinosos, hemorragias e IRMA. C) Paciente con RD proliferativa en ambos ojos tratado con láser (11).

Los vasos sanguíneos recién creados son más friables, lo que hace que se desarrollen sangrados que asocian en su evolución una respuesta cicatricial. Esta etapa está marcada por la capacidad de generar problemas visuales graves, que pueden llegar a ceguera (4,12). Una de las complicaciones a destacar de la RD es el edema macular diabético (EMD), el cual puede ocurrir en cualquiera de las dos etapas (13).

Un metaanálisis realizado en 2012 de aproximadamente 23.000 diabéticos, el 35% de las personas con diabetes desarrollarán a lo largo de su enfermedad alguna forma de RD, un 7% presentarán EMD, otro 7% RDP y un 10% tendrán alguna forma de RD que amenace la visión, ya sea EMD o RDP (14). Más concretamente, en referencia a estas dos últimas alteraciones, el EMD es la causa más frecuente de amenaza de visión en los diabéticos tipo 2 mientras que la RDP se ha relacionado con más frecuencia en el diabético tipo 1. Pero en

términos generales, dada la mayor prevalencia de la DM tipo 2, el EMD es la principal causa de afectación retiniana que deteriora la capacidad visual (13,15). En ese mismo metaanálisis, se estudiaron los principales factores de riesgo para la progresión de la retinopatía, entre los que destacaron: la duración de la diabetes, el tipo de diabetes, el nivel de glucemia basal y la presión arterial (14).

Por otro lado, un análisis sistemático realizado con datos agrupados de 1980 a 2012, de varios países, valoró las causas más comunes de discapacidad visual, entre las que destacaba la RD, junto a otras como: cataratas, glaucoma o error de refracción no corregido. Y se estimó que 3,63 millones de personas en todo el mundo sufren una pérdida de visión moderada o grave debido a la RD y sus secuelas. Esta pérdida de visión fue definida, según la medición Snellen, como una AV en el mejor ojo menor de 6/18, con un mínimo de 3/60, y el término ceguera, como la AV en el mejor ojo menor de 3/60 (16.)

El EMD es considerada una complicación frecuente de la retinopatía diabética y su incidencia crece significativamente en paralelo a la gravedad de la diabetes. En términos generales, el EMD se identifica principalmente por la existencia de engrosamiento retiniano focal o difuso en el área macular, como consecuencia de cambios microvasculares (13). Pero fue el ETDRS quien introdujo el término: edema macular clínicamente significativo (EMCS), definido por la presencia en la mácula de alguna de estas tres características:

- Engrosamiento de la retina en o dentro de 500 μm del centro de la mácula.
- ED en o dentro de 500 μm del centro de la mácula asociado con el engrosamiento de la retina adyacente.
- Una zona de engrosamiento de la retina de 1 área de disco o más grande, cualquier parte de la cual está dentro de 1 diámetro de disco del centro de la mácula.

Por lo tanto, según la ETDRS, se clasificaba a los pacientes en tres grupos: sin edema macular, con edema macular (engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro de disco del centro de la mácula) o EMCS (17).

Por otro lado, el EMCS puede a su vez ser clasificado en 4 tipos, focal, difuso, multifocal y mixto, según el patrón de fuga observado en la angiografía con fluoresceína

(AGF) (18). La AGF es la técnica “gold estándar” para evaluar la calidad de la perfusión macular. Mide la distribución de fugas en los cuatro campos de la cuadrícula del ETDRS y esto permite una correcta visualización del estado de la red vascular perifoveal y de las áreas isquémicas de la retina. El principal inconveniente de esta técnica es que se trata de una técnica invasiva que requiere la inyección de tinte y no está libre de efectos adversos asociados, como: náuseas, vómitos o shock anafiláctico (19). Actualmente, la Angiografía OCT (OCTA), técnica no invasiva y rápida, es muy usada en la clínica práctica habitual para evaluar las áreas de perfusión retinianas y está considerándose como alternativa a la AGF. Aunque la AGF continúa siendo más sensible para identificar MA retinianos (ver figura 5) (19-20).

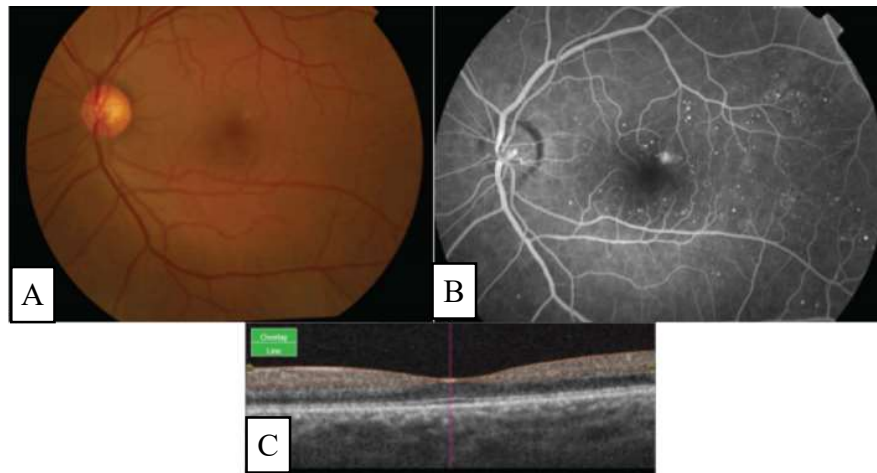


Figura 5. Análisis multimodal de un ojo afectado con retinopatía diabética no proliferativa leve. **A)** Retinografía. **B)** Angiografía en fase media que muestra múltiples grupos de microaneurimas y un área de fuga temprana de fluoresceína superotemporal a la fóvea. **C)** Swept-source-OCTA de la región foveal. Las líneas naranjas débiles resaltan las capas del plexo capilar superficial segmentadas por el dispositivo (19, p.6).

Por lo tanto, en base a la AGF, el EMCS puede ser clasificado en cuatro tipos (18,21):

- EMD focal que presenta predominantemente áreas discretas de fuga proveniente de los MA (generalmente rodeados de anillos de exudados) o de capilares dilatados localizados. También definido como aquella área de difusión donde $\geq 67\%$ está asociada a MA.

- El EMD multifocal, que presenta varias áreas de difusión.
- El EMD difuso, que se caracteriza por áreas generalizadas de fuga, secundario al escape intrarretiniano desde un lecho capilar dilatado, anomalías microvasculares intrarretinianas o MA, pero con un área de difusión procedente de los MA $\leq 33\%$.
- Y el EMD mixto, donde coexisten áreas con difusión focal y difusa.

Asimismo, otros autores han definido un quinto tipo en la clasificación, la fuga cistoide difusa, fuga predominantemente difusa, pero con cierto componente de espacios quísticos en la mácula (22).

La etiopatogenia del EMD es compleja y multifactorial, considerándose actualmente como un trastorno inflamatorio crónico de bajo grado, que involucra todos los elementos celulares (vasculares, neuronales y gliales) de la retina (23). Algunos de los factores de riesgo para su desarrollo y progresión más destacables son: el mal control de la glucemia, medido mediante la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias y la obesidad (15, 24). Por lo tanto, el estado hiperglucémico crónico en la diabetes es uno de los factores de riesgo implicado en las principales modificaciones de las vías bioquímicas causantes de la microangiopatía y neurorretinopatía del EMD (25).

De hecho, de acuerdo con los resultados del estudio *Diabetes Control and Complications Trial*, donde se siguieron a 715 diabéticos con retinopatía leve durante 6,5 años, se vio como a los pacientes a los que se les instauró un tratamiento intensivo de la glucemia durante al menos 5 años mostraron una ralentización de la progresión de la retinopatía un 54% más que a los tratados con terapia convencional y un 41% de aparición de RDP o RDNP severa (26). Tras este estudio, toda la cohorte estudiada durante el ensayo fue tratada con tratamiento intensivo de la glucemia y tras cuatro años de La finalización del primer estudio, se vio cómo, aunque la diferencia de media de hemoglobina esta vez era menor (8,2% y 7,9%, en el segundo estudio, frente a 9,1% y 7,2%, en el previo) se vio como el empeoramiento de la retinopatía, fue menor en el grupo de terapia intensiva que en el grupo de terapia convencional (72% a 87% respectivamente; $p < 0,001$) (27).

Algunas de las mencionadas vías metabólicas que activa la hiperglucemia crónica son: la vía diacilglicerol-proteína C quinasa, el aumento de productos finales de la glicación avanzada, la conversión de glucosa a sorbitol y la vía de la hexosamina (25). Estos procesos, junto a otros como la hipoxia mantenida, la isquemia, la alteración del flujo sanguíneo, la inflamación o los radicales libres de oxígeno del estrés oxidativo, inducen a la producción de varias quimiocinas y citocinas inflamatorias, como proteína quimiotáctica de monocitos-1, ciertas interleucinas (IL) (IL-6, IL-8, IL-12, IL-13), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento plaquetario o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (28,29).

Y es la agrupación de todas estas moléculas y procesos, el causante de la activación y migración de leucocitos, la inducción de la muerte celular endotelial mediante la activación de vías apoptóticas, cambios en la matriz extracelular resultando en una red vascular más rígida, el aumento del estrés oxidativo causante de la muerte de los pericitos vasculares y la alteración tanto del endotelio vascular como de las uniones estrechas que lo forman. En su conjunto, culmina en la degradación de la barrera hematorretiniana (BHR) y el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular, responsables de la fisiopatología del EMD (29).

Cabe destacar la molécula VEGF, que además de ser un agente angiogénico y proinflamatorio, es responsable de la hiperpermeabilidad vascular retiniana presente en el EMD. Esta molécula se produce principalmente en las células de Müller y es responsable de desencadenar una reacción inflamatoria mediante el reclutamiento de leucocitos y de inducir la fenestración en las células endoteliales retinianas y la fosforilación de las proteínas en las uniones estrechas de la BHR. Por lo tanto, es responsable, en parte, de la degradación de la BHR interna, paso clave en el EMD, y este hecho la ha convertido en la principal diana terapéutica actualmente (25,30).

En la fisiopatología del EMD, se han descrito dos tipos de edemas. En un primer momento, destaca el edema citotóxico, causado por diversas alteraciones a nivel intracelular, como: despolarización de las membranas celulares, alteración de los transportadores iónicos o aumento K^+ extracelular y Na^+ intracelular. Esto da lugar a cierto nivel de daño celular y a la liberación de varios agentes vasoactivos (radicales libres, óxido nítrico, etc.) que inducen la rotura de la BHR y en consecuencia la formación del segundo tipo de edema, el vasogénico. Este último se caracteriza por la acumulación de líquido extracelular junto a macromoléculas, derivado de dicha ruptura (31).

Por lo tanto, la alteración de la BHR es una de las principales causas implicadas en la patogénesis del EMD. Esta barrera compartimenta la retina neurosensorial de la parte vascular del ojo y para ello consta de dos componentes principales. Por un lado, la BHR interna, que actúa como unidad biológica funcional formada por complejos de uniones estrechas entre el endotelio vascular de la retina y una red bien diferenciada de pericitos, células de Müller y astrocitos. Este conjunto, se conoce como unidad neurovascular (29). Además existen varias proteínas integrales que forman la unión estrecha y están involucradas en la regulación de la permeabilidad vascular, algunas de estas son: ocludina, claudinas, moléculas de adhesión de unión y la Zónula Occludens (ZO) 1, 2 y 3 (ZO-1, ZO-2, ZO-3) (28,29). Por otro lado, está la BHR externa, formada por las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) junto a la ZO y desmosomas prominentes (29). Cuando ambas barreras hemato-retinianas están íntegras, se forma una barrera biológica y mecánica para el flujo de solutos entre las células, permitiendo al organismo controlar el transporte de nutrientes y productos de desecho a través de la célula (28).

En el EMD, como ya hemos mencionado anteriormente, la agrupación de varias alteraciones causa la ruptura de la BHR. Fisiopatológicamente esto se traduce en la extravasación del líquido del espacio intravascular al espacio extravascular. Cuando esto ocurre, el aumento de macromoléculas extracelulares, como la albúmina, causan la pérdida del equilibrio entre la presión hidrostática y la presión oncótica, contribuyendo a más movimientos de líquidos y por lo tanto a más edema (31) Este exceso de líquido en la retina sensorial no es capaz de eliminarse, porque la membrana limitante externa (MLE), anterior

al EPR, actúa como barrera dificultando el paso hacia la BHR externa, que sería la encargada de eliminarlo por transporte activo hacia los coriocapilares (32). Al final, toda esa acumulación de líquido es lo que favorece el engrosamiento de la retina en el área macular y en parte la progresión y las manifestaciones clínicas del EMD, como la alteración de la AV (31). De hecho, según un artículo publicado por la *European Journal of Ophthalmology (EJO)* en 2019 aproximadamente un 50% de los pacientes con EMD, sin un tratamiento adecuado, perderían 2 o más líneas de AV tras dos años del diagnóstico (33).

La correlación entre las proteínas asociadas a la unión estrecha y la degradación del BHR ha sido ampliamente estudiada. Estas uniones constituyen por sí mismas una barrera biológica y mecánica para el flujo y se ha visto como en la DM, el aumento de la expresión de VEGF, concretamente VEGF-A, causa la fosforilación de ocludina, y ZO-1. Cuando esto ocurre la funcionalidad de estas moléculas disminuye y por lo tanto altera la función barrera y permeabilidad de la BHR. En resumen, las proteínas asociadas a la unión estrecha son reguladores dinámicos clave de la BHR y la disfunción de estas proteínas está altamente correlacionado con la patogénesis del EMD (28).

A pesar de todo lo mencionado, los detalles específicos de la patogénesis del EMD aún no están claros. Las lesiones microvasculares de los capilares retinianos se han estudiado ampliamente en su fisiopatología, pero cada vez hay más evidencia de papel que juega la disfunción neuronal retiniana. De hecho, se han observado cambios estructurales y funcionales en las neuronas y el tejido glial de la retina en la diabetes temprana, mucho antes que los cambios en la vasculatura retiniana (29). Concretamente, las sinapsis de las células de Müller rodean las paredes internas de los vasos sanguíneos de la retina y se ha visto que en el EMD de temprana evolución el edema celular causa alteraciones citoplasmáticas en estas células, que resulta en la acumulación intracelular de líquido extracelular (28).

Respecto a los pericitos, estos se originan en la cresta neural y regulan el flujo sanguíneo proporcionando resistencia mecánica a las paredes de los vasos. Son fundamentales para mantener la integridad de las células endoteliales a través de señales secretoras y del contacto directo célula-célula (34). En la diabetes temprana, también se han observado cambios morfológicos en estas células, manifestándose como células más

redondeadas, con reducción en el número de procesos y con el desarrollo de una adhesión celular a la matriz subyacente deteriorada. Además, un menor número de pericitos se ha relacionado con muerte endotelial capilar retiniana precoz (29).

Por otro lado, en los astrocitos se ha visto como en condiciones patológicas secretan varios factores de crecimiento, como VEGF, r-interferón (IFN-r), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que también contribuyen en la degradación de la BHR (28).

Según la guía de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), aunque el diagnóstico del EMD es clínico, para poder valorarlo correctamente es necesario realizar exploraciones complementarias y en el seguimiento debe tenerse en cuenta: la mejor agudeza visual corregida, el examen biomicroscópico y la OCT. (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A (35).

La OCT permite un análisis estructural, rápida y no invasivo de las estructuras de la retina y es considerada como técnica de elección en la detección precoz y seguimiento del EMD. Esta prueba complementaria es un instrumento óptico digital que genera imágenes de secciones transversales de alta resolución de la retina y la coroides mediante interferometría interferometría de baja coherencia óptica. Por lo tanto, este método nos permite, entre otras cosas: confirmar la presencia de la retinopatía, caracterizar el EMD mediante información cuantitativa y cualitativa, analizar su severidad y monitorizar cuantitativa y cualitativa la respuesta al tratamiento (36).

Una forma de medir objetivamente el estado de salud y bienestar de un individuo son los biomarcadores. Estos pueden definirse como una característica medible y objetiva usada, entre otras cosas, para identificar procesos patológicos, diagnosticar precozmente enfermedades, identificar a los pacientes con riesgo de progresión o para el estudio de diversos tratamientos (37). Un tipo de biomarcador apreciable en el EMD son los biomarcadores estructurales, que son cambios morfológicos apreciables en la OCT usado para describir cuantitativa y cualitativamente al EMD (36-37).

Por lo tanto, con esta prueba se pueden identificar las alteraciones ultraestructurales de la retina incluso en las primeras fases de la enfermedad. Punto clave para preservar la visión, pues la detección temprana y el tratamiento precoz son esenciales en el manejo de los pacientes con EMD (13, 37). De hecho, en la práctica clínica actual, destacan dos tipos de OCT, la de dominio espectral (SD-OCT) y la Swept Source-OCT (SS-OCT) y ambas son las técnicas de elección para evaluar la maculopatía diabética. Estas técnicas han desplazado a la AGF como técnica de primera elección, aunque se sigue recomendando su realización (35).

Cabe destacar la aparición de la angiografía OCT, técnica relativamente reciente capaz de crear una imagen en 3D, sin el uso de contraste, de la microvasculatura retiniana y coroidea. Incorporada a la SD-OCT o a la SS-OCT, utiliza cambios o decorrelación en la señal OCT para detectar movimiento en el tejido biológico. De esta forma permite explorar la red vascular retiniana, analizar cada uno de los plexos capilares retinianos por separado, observar la presencia de posible neovascularización, detectar las anomalías en la zona avascular foveal (ZAF) y ver las posibles áreas de falta de perfusión a nivel macular, incluso antes de ser detectados clínicamente o en el estudio de fondo de ojo (13,20,35). De hecho, varios artículos han estudiado el EMD mediante el análisis de diferentes biomarcadores apreciables con esta prueba complementaria, como son: el área de ZAF, el calibre medio del vaso, la densidad del vaso y tortuosidad del vaso (ver figura 6) (13,38-39).

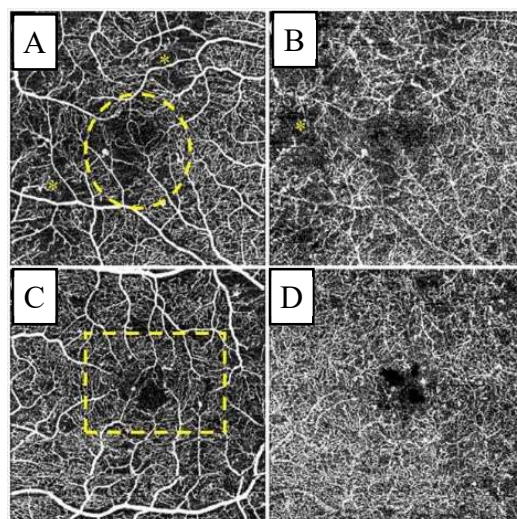


Figura 6. Ejemplo OCTA de dos pacientes con edema macular diabético. Paciente 1, imágenes A y B. Paciente 2, imágenes C y D. Asteriscos: zonas de pérdidas capilares en plexo retiniano superficial; Círculo: área irregular de zona avascular foveal; Rectángulo: aumento del espacio intercapilar que afecta a la mácula central en el plexo capilar superficial (39 p9).

Además de la clasificación de la ETDRS mencionada previamente, se ha establecido una clasificación del EMD, la clasificación de Panozzo et al. (40) basada en cinco parámetros analizados mediante la OCT: espesor de la retina, volumen, morfología, difusión y tracción epirretiniana (ver figura 7). Los principales objetivos de esta clasificación son: definir el EMD con datos reproducibles y cuantitativos en base al espesor retiniano, catalogar diferentes etapas de las anomalías edematosas intrarretinianas y tener en cuenta la relación vitreorretiniana en la descripción del edema (40-41).

	Retinal Thickness			Volume
	Fixation Point	Central Zone	Perifoveal and Peripheral Areas	
Normal	150 + 20 μ m	170 + 20 μ m	230 + 20 μ m	6.5 mm ³ \pm 1
Borderline	170–210 μ m	190–230 μ m	250–290 μ m	Up to 8.0 mm ³
Edema	>210 μ m	>230 μ m	>290 μ m	\geq 8.0 mm ³

Morphology		
E1	E2	E3
Simple: compact retinal thickening, no clinically visible cystoid spaces	Cystoid thickening: retinal thickening with cysts E2A <i>Mild:</i> 2–4 central small cysts each with horizontal diameter 150–200 μ m, vertical diameter 400 μ m E2B <i>Intermediate:</i> cysts with petaloid configuration or central cysts with horizontal diameter less than 300 μ m, vertical diameter less than 600 μ m E2C <i>Severe:</i> coalescence of cysts with appearance similar to retinoschisis	Neuroepithelial detachment: isolated or associated with simple or cystoid retinal thickening

Epiretinal (Macular or Foveal) Traction (Tangential or Anteroposterior)			
T0	T1	T2	T3
Absence of epiretinal hyperreflectivity	Presence of a continuous line of flat hyperreflectivity adherent to the retina without significant retinal distortion	Presence of continuous line of hyperreflectivity with multiple points of adhesion to the retina with distortion	Anteroposterior traction with “gull wings” configuration

Figura 7. Clasificación del edema macular diabético por Panozzo et al. (E: morfología. T: Tracción) (41 p361).

Algunos de los biomarcadores estructurales usados para caracterizar el EMD y apreciables en la SD-OCT son: focos o puntos retinianos hiperreflectivos (PRH), grosor central de la retina, desorganización de las capas intrarretinianas (*DRIL*), desorganización de las capas retinianas externas (DROL), desprendimiento neurosensorial subfoveal (DNS) y edema macular quístico (EMQ) (ver figura 8) (23).

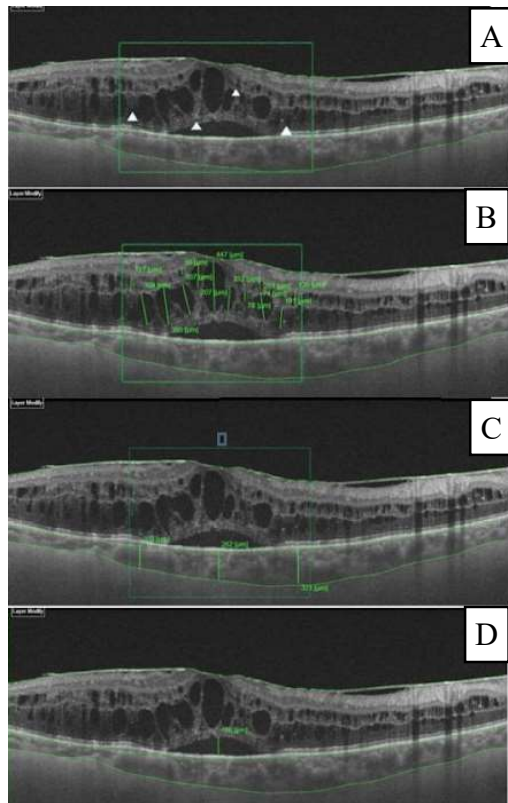


Figura 8. OCT de un mismo ojo mostrando diferentes biomarcadores. A) Los triángulos amarillos señalan diferentes puntos retinianos hiperreflectivos. B) Varias formas de edema macular quístico medidos en altura. C) Espesor corioideo. D) Desprendimiento subfoveal. (23 p4).

El CST se define como el grosor de un círculo central de 1 mm de diámetro en el mapa de cuadrícula circular de ETDRS y es considerado un marcador de gravedad de la retinopatía, así como un predictor de AV (ver figura 9) (43).

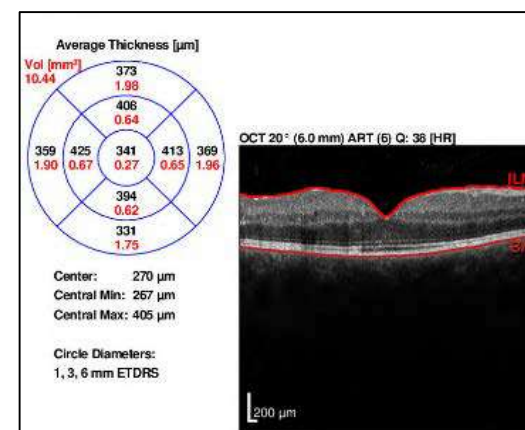


Figura 9. OCT de una EMD donde se aprecia el CST cuantitativa (341) y cualitativamente (42 p50).

Por otro lado, un estudio realizado en 2012 en la Universidad de California de Berkeley analizó mediante electrorretinografía multifocal la función neuroretiniana y vio que no se correlacionan los resultados con los valores del grosor retiniano medidos por la OCT. Se llegó a la conclusión de que los cambios funcionales causados por la diabetes temprana pueden preceder, según el paciente, a los cambios estructurales, incluidos entre ellos el grosor retiniano (44).

El edema macular quístico o cistoide, es el resultado de la ruptura generalizada de la BHR interna. Esta ruptura causa una fuga de los capilares retinianos perifoveales y la acumulación de líquido dentro de los espacios intercelulares de la retina, principalmente en la capa plexiforme externa (45). Este biomarcador se define por la presencia de espacios quísticos intrarretinianos de baja reflectividad claramente definidos y separados por tejido retiniano fino de alta reflectividad (ver figura 10) (36). El EMQ puede aparecer en una amplia gama de enfermedades retinianas, ya sean degenerativas, inflamatorias o vasculares y su etiopatogenia no está del todo claro aún, relacionándose con varios mecanismos como la alteración de la barrera interna y/o externa retiniana, disfunción de las células de Müller o tracción vitreomacular (TVM) (46). Pero independientemente del origen y contexto clínico, el EMQ es considerado un biomarcador inflamatorio que indica severidad y actúa como predictor de respuesta al tratamiento (36,47).

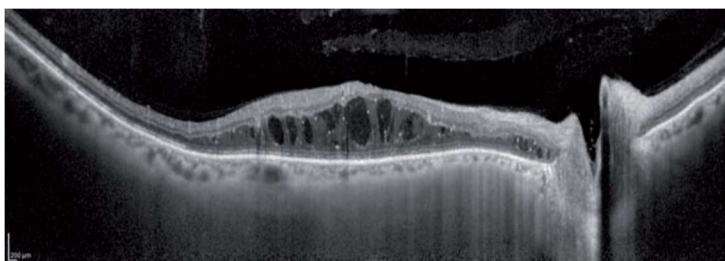


Figura 10. Edema macular diabético con fluido quístico intrarretiniano (36 p108).

El EMQ puede ser categorizado en dos según su contenido: hiperreflectivo o hiporreflectivo. El origen y significado de este material aún está bajo investigación, pero un estudio realizado en 2017 por la Academia Americana de Oftalmología (AAO), intentó caracterizar los diferentes fluidos de la retina mediante la OCTA. Definieron el término “*suspended scattering particles in motion*” (SSPiM), refiriéndose a aquellas partículas en el

fluido intrarretiniano que emiten una señal suficiente para ser detectadas por la OCTA. Por lo tanto, aquellos quistes que tenían mayor cantidad de estas partículas en su interior reflejaban más, apareciendo como hiperreflectivos en la OCT. Y, al contrario, si emitían menos señal, aparecían como hiporreflectivos. En base a esto, se llegó a la conclusión que, en el EMD, estos materiales reflectivos pueden representar una extravasación subclínica de lipoproteínas y/o proteínas, secundarias a la descomposición de la BHR (20). Aunque el origen de esta reflectividad sigue sin estar clara, generalmente se han relacionado con la formación de ED por el contenido lipídico de estos. Pero en el análisis de Couturier A et al. (48) en diciembre de 2020, vieron como solo el 33% de su muestra que lograba la resolución de los espacios quísticos hiperreflectantes mostraban depósitos de exudados duros en la misma zona.

El grado de daño de la BHR y la permeabilidad vascular pueden determinar el tipo y la cantidad de exudado o materia que ingresa al espacio intrarretiniano. A mayor alteración, más cantidad de partículas y por lo tanto más hiperreflectividad. Sin embargo, la presencia de quistes hiporreflectivos no apreciables en la OCTA, no es sinónimo de ausencia total de partículas, sino que está formado por alguna proteína extravasada que no se refleja en la OCTA, pues según las fuerzas de Starling la presencia de partículas es necesario para la formación del edema (20).

Al igual que ocurría con el EMQ, los biomarcadores DNS y PRH también se han relacionado con componente inflamatorio y se han definido como biomarcadores con valor predictivo de respuesta al tratamiento (23,36).

La fisiopatología exacta de los PRH no está del todo clara todavía. Se han descrito como: extravasación de lipoproteínas y/o proteínas tras la rotura de la BHR, células migratorias del EPR, células fotorreceptoras degeneradas o como agregados activados de células microgliales (39, 49). Esta última teoría ha sido remarcada en varios estudios y consiste en que el aumento de inflamación en la retina activa a las células microgliales, esto hace que cambien en morfología y número y se desplacen por la retina, donde se agregan, dando lugar a los PRH. La presencia aumentada de CD14 en el humor acuoso lo respalda, pues esta molécula es secretada por las células microgliales activadas (39,50). Por lo tanto,

como las células microgliales son un signo de inflamación, el número de PRH, puede ser un indicador de severidad de respuesta inflamatoria (49).

Pero independientemente del origen, los PRH tienen características específicas: tamaño pequeño, inferior a 30 micras, reflectividad similar a la capa de fibras nerviosas y

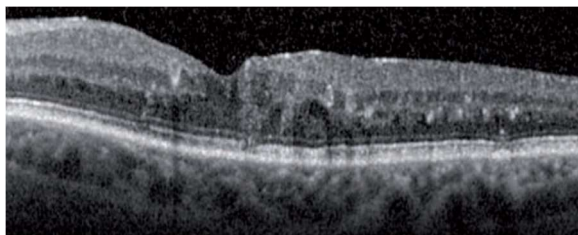


Figura 11. Puntos retinianos hiperreflectivos (36 p107).

ausencia de sombra posterior (ver figura 11) (51). Así mismo, los PRH, son considerados como factores de mal pronóstico visual y signos de cronicidad (52). Se ha visto que a medida que aumenta la RD, la presencia de PRH va aumentando en todas las capas de la retina. En la

diabetes temprana, están presentes normalmente en las capas internas y posteriormente con la progresión de la retinopatía migran a las capas más externas (49).

Además, la migración de líquido desde el espacio cistoide intrarretiniano, o directamente desde la circulación coroidea, al espacio subfoveal, superando la capacidad de reabsorción del EPR, es lo que se conoce como DNS (ver figura 12) (23). El edema macular diabético con desprendimiento subfoveal es un patrón distintivo de EMD, presente en el 15-30% de los casos de EMD y se ha asociado con una importante afección inflamatoria local, que incluye una concentración más alta de citocinas inflamatorias, más específicamente IL-6, en el vítreo y un mayor número de PRH (51).

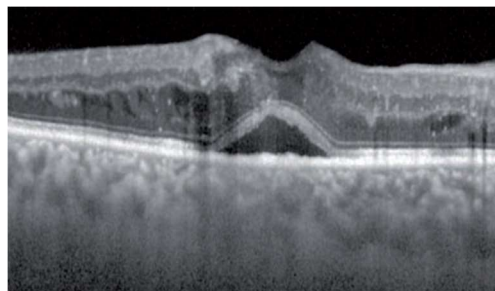


Figura 12. Edema macular diabético con desprendimiento subfoveal (36 p109).

En lo que respecta a los biomarcadores DRIL y DROL, al igual que los PRH, se han relacionado con EMD de larga evolución. Además, se ha visto como la desorganización de las capas retinianas puede persistir tras la resolución del edema macular, impidiendo la correcta funcionalidad de la retina. Se consideran, por lo tanto, biomarcadores de mal pronóstico visual (25,53).

Las capas retinianas se caracterizan por ser una estructura muy organizada. La capa plexiforme interna, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa, son capas de la retina interna y contienen estructuras anatómicas importantes para la transmisión de datos visuales desde los fotorreceptores a las células ganglionares de la retina. Si la integridad de estas capas se ve alterada, especialmente en la zona macular, la AV puede verse afectada. Se conoce como DRIL cuando los límites entre dichas estructuras son indistinguibles (ver figura 13) (49,54).

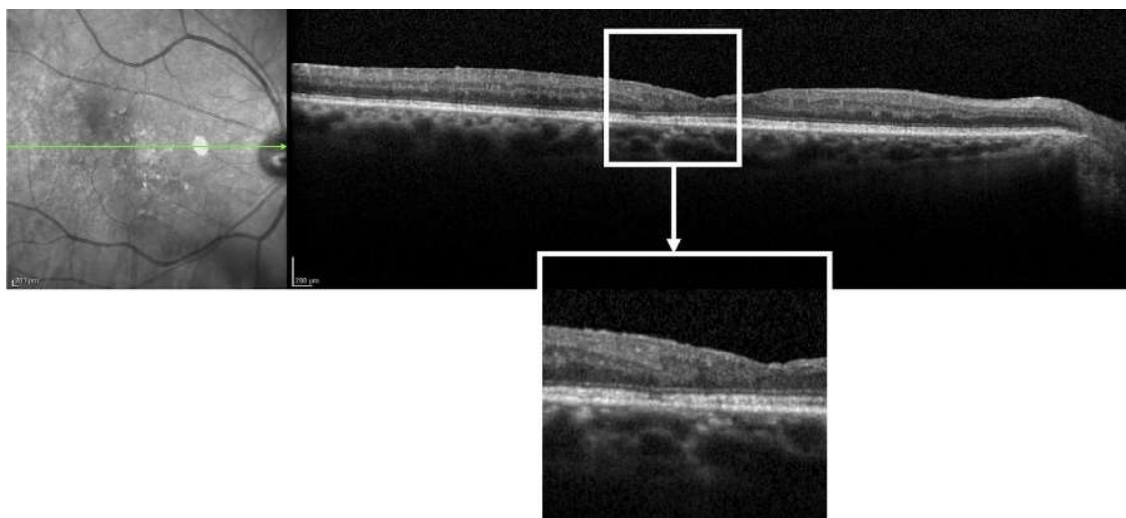


Figura 13. SD-OCT donde se observa DRIL en un paciente con RDNP moderada (54 p5484).

Algunos estudios sugieren la alteración de la AV es debida a que las conexiones sinápticas que se dan lugar a lo largo de vía visual intrarretiniana en estas capas, ante la presencia de DRIL, se interrumpen, es decir, el edema macular desestructura núcleos o axones de las células bipolares, horizontales y amacrinas, con la consiguiente pérdida de la transmisión de señales entre células ganglionares y fotorreceptores. En conclusión, una

disminución de la AV (49,55). Debido a este hecho, el biomarcador DRIL, ha sido clasificado en dos grupos según su localización en la mácula como: <1mm de la zona central de la fovea o >1mm de la zona central de la fovea; relacionándose la zona de afectación con la gravedad de las alteraciones (51).

Por otro lado, la alteración de la integridad de dos de las capas externas retinianas, la zona elipsoide (EZ), anteriormente denominada unión del segmento interno/segmento externo, IS/OS, y la membrana limitante externa (MLE), es lo que se conoce como desorganización de las capas retinianas externas, o DROL, por sus siglas en inglés (41,56). Es considerado como un indicador directo de la salud de los fotorreceptores retinianos y del EPR, relacionándose su presencia con una peor ganancia de AV (52).

Se ha sugerido que el daño comienza con la pérdida de segmentos externos de células fotorreceptoras que acaban progresando hasta involucrar a los cuerpos celulares. La MLE se encuentra entre el segmento interno de los fotorreceptores y los cuerpos celulares, por lo que el daño a esta estructura refleja daño avanzado (49). En cuanto a las alteraciones en la EZ, se han clasificado en tres según el grado de lesión en esta zona: completamente continuo, parcialmente interrumpido o completamente interrumpido. Y se ha visto que cuando la EZ permanece intacta la ganancia de AV tras el tratamiento es mejor, mostrando, de hecho, una correlación positiva entre la agudeza visual y la integridad de la MLE y EZ. Por lo tanto, aquellos ojos con EMD donde se aprecia una interrupción focal o difusa de la MLE y ES la ganancia de la AV suele ser subóptima, convirtiendo a este biomarcador en un signo de mal pronóstico (39).

Así mismo, la disrupción en la EZ ocurre más precozmente que la alteración de la MLE, lo que sugiere que el cambio en la MLE es secundario a la alteración de la EZ. Se han clasificado estas posibilidades en tres grados: grado 0, no hay alteración de EZ ni de MLE; grado 1, alteración sólo en la EZ; grado 2, alteración de ambas zonas (ver figura 14). Y estos grados han sido correlacionados con diferentes valores de AV (37). A su vez, igual que ocurría en DRIL, la alteración en estas dos capas por separado también ha sido estudiada según su localización, como: a <1mm de la zona central de la fovea o a >1mm de la zona central de la fovea (51).

En lo que respecta al tratamiento del EMD, se debe manejar al paciente tanto a nivel oftálmico, con varias posibles estrategias terapéuticas, entre las que se encuentran: la fotocoagulación con láser, la vitrectomía o el tratamiento farmacológico; como a nivel sistémico, mediante el control de la glucosa, las dislipemias y la presión arterial (35,57).

En 2019, se realizó la última revisión por la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) de la guía clínica para el manejo de las complicaciones oculares de la diabetes, entre las que se incluye el manejo del EMD (ver figura 15). Y según esta guía, el uso de una u otra terapia en los pacientes con EMD va a ir condicionado por características concretas de cada paciente, como son las posibles comorbilidades generales u oculares presentes, localización del edema o la extensión del engrosamiento macular (35).

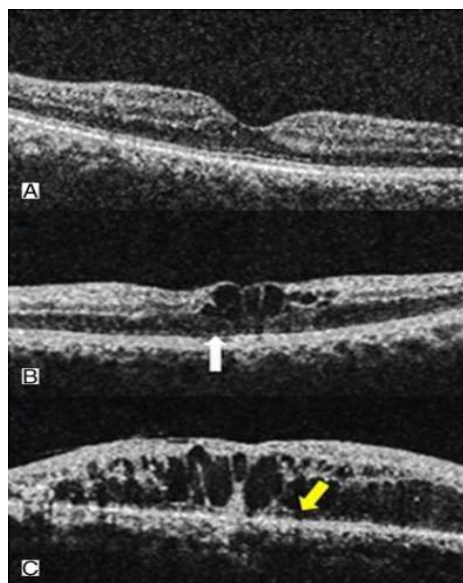


Figura 14. SD-OCT mostrando los grados de alteración de membrana limitante externa (MLE) y zona elipsoide (EZ). A) Grado 0: MLE y EZ intactas. B) Grado 1: EZ alterada (flecha blanca), EX intacta. C) Grado 2: ambas MLE y EZ alteradas (flecha amarilla) (41 p363).

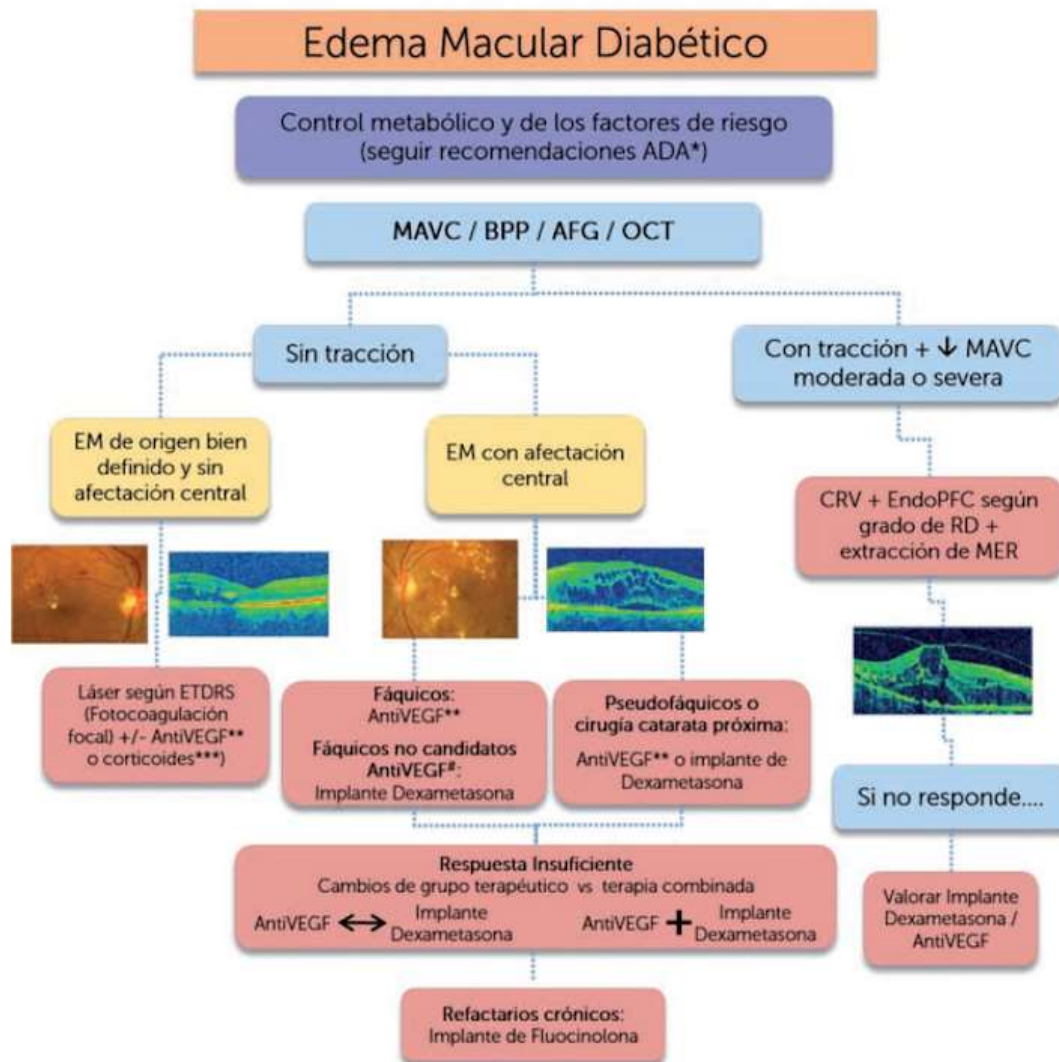


Figura 15. Algoritmo en el manejo del edema macular diabético según la guía SERV 2019 (MAVC: mejor agudeza visual corregida. AFG: Angiografía con Fluoresceína. OCT: Tomografía coherencia óptica. CRV: Cirugía Retino-Vítrea. PFC: panfotocoagulación. RD: retinopatía diabética. MER: membranas epirretinianas. VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.) (35 p55).

Respecto a la fotocoagulación con láser, ha sido considerado como tratamiento de primera línea durante mucho tiempo, pero desde la aparición de otras opciones terapéuticas menos agresivas y sin efectos adversos, como son el avance de la quemadura hacia zonas de retina sana, la destrucción de los fotorreceptores o a la aparición de cicatrices maculares que tienden a crecer con el tiempo, su uso se ha visto restringido a pacientes con unas características concretas (57-58).

Según un estudio realizado por la *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, cuando el EMD es focal, sin afectación central y la AV está en 20/25 (Snellen) o superior, es razonable plantearse el tratamiento con láser o incluso limitarse a observar. Un ensayo aleatorizado y controlado sobre enfoques para el manejo inicial del EMD, con terapias con láser, observación o aflibercept, mostraba que la pérdida de AV tras 2 años de tratamiento era similar en las tres terapias (17% con láser, 19% con observación y 16% con aflibercept) (57). Actualmente, existen evidencias de nivel 1, que defienden el tratamiento con láser frente a la observación. Aunque, según la guía SERV, se limita la fotocoagulación a los EMD bien definidos, sin afectación central y aumentando el área de distancia de la fovea a más de 500 micras (ver figura 15) (35).

Por otro lado, el empleo de farmacoterapia específica para el tratamiento del EMD ha sido ampliamente estudiado y demostrado. Beneficiándose actualmente de dos grupos farmacológicos principales: anti-factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y corticosteroides. Existen múltiples estudios que defienden uno u otro tratamiento según diferentes características ya sea a nivel clínico, de imagen o por haber fracasado con el tratamiento anterior (58-60). Aunque actualmente, el tratamiento con anti-VEGF es considerado como el tratamiento farmacológico de primera línea. Según la guía SERV, este tipo de fármacos son la primera opción en todos aquellos ojos que conserven el cristalino, fágicos (ver figura 15) (35).

La utilidad de los anticuerpos monoclonales anti-VEGF se basa en el bloqueo del factor de crecimiento vascular endotelial, que como ya se ha mencionado, es la principal molécula implicada en la etiopatogenia del EMD, responsable del aumento de la permeabilidad vascular por alteración directa sobre proteínas de unión de la BHR (28).

Actualmente, hay tres fármacos anti-VEGF disponibles para el tratamiento del EMD: inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland), aflibercept (Eylea®; Bayer, Leverkusen, Germany) y bevacizumab (Avastin®; Genentech Inc., San Francisco, CA, USA). Aunque este último no ha sido reconocido por la Agencia Europea de

Medicamentos (EMA) para esta indicación. Y la elección de uno u otro depende de factores como eficacia, disponibilidad y coste (35,58). Aunque hay evidencias de que aflibercept proporciona ganancias visuales estadísticamente superiores, así como una mayor eficacia anatómica, en comparación con ranibizumab y bevacizumab (61).

El uso de estos fármacos, ya sean solos o en asociación con la terapia con láser, han demostrado ser seguros y eficaces en la mejora de la AV y reducción del grosor macular en pacientes con EMD (55). No obstante, la necesidad de inyecciones frecuentes, junto con la existencia de pacientes no respondedores o pacientes diabéticos que solo consiguen una mejora subóptima con dicho tratamiento, lleva al empleo y búsqueda de tratamientos alternativos (47).

El tratamiento del EMD con corticoides intravítreos, ha sido y está siendo ampliamente estudiado. Y aunque actualmente su principal indicación es como segunda línea en aquellos pacientes no respondedores a anti-VEGF, pacientes “switch”, ya hay varios estudios que lo proponen como primera línea terapéutica, es decir, en pacientes “naïve”, o combinado con un anti-VEGF (49,59,62). Su eficacia se basa en que los pacientes con EMD presentan en el humor acuoso muchas moléculas proinflamatorias diferentes a VEGF, tales como: factor de crecimiento placentario, proteína quimiotáctica de monocitos-1, diferentes interleucinas (IL-6, IL-8, IL-12 e IL-13), proteína inducible por interferón-gamma 10 kD o moléculas de adhesión celular 1. Y los corticosteroides actúan como antiinflamatorio reduciendo significativamente la concentración de muchas de esas moléculas, incluyendo VEGF (47,63).

Cuando esta reducción de moléculas se lleva a cabo, secundariamente el efecto de los corticoides sobre las células ganglionares de la retina causa una reducción de la inflamación de las células de Müller, así como la restauración de la distribución de los canales de agua y potasio que influyen en el drenaje del edema (23,51). Por lo tanto, los corticosteroides, puede suponer una opción de tratamiento eficaz en no respondedores a anti-VEGF o incluso como tratamiento de primera línea. Aunque aún es necesario más estudio al respecto (47,58).

Se dispone actualmente de dos dispositivos de liberación controlada usados en el tratamiento de esta patología son: el implante de liberación prolongada de dexametasona (DXM) y el implante de fluocinolona. Aunque este último sí que entra en indicación por la EMA, su uso está limitado a aquellos pacientes con retinopatía crónica, de más de 3 años de evolución, que no han respondido al resto de terapias (35,58).

De entre ambos corticoides, actualmente el más ampliamente usado es el Implante de liberación prolongada de DXM (Ozurdex®; Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) (58). Es un dispositivo biodegradable de ácido poliláctico glicólico que libera dexametasona durante 4 a 6 meses post inyección y ha sido aprobado por la EMA en ojos pseudofáquicos, aquellos que vayan a ser intervenidos de cataratas o con edemas refractarios a otras terapias. Así es como lo recoge la guía SERV es su algoritmo terapéutico, incluyendo además a aquellos pacientes donde la respuesta a anti-VEGF sea insuficiente o no sean candidatos a su uso (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A) (ver figura 15) (35). Entre los efectos adversos que se deben tener en cuenta con su uso son: el riesgo de progresión de cataratas, el aumento de la PIO y el glaucoma (57). Y algunas de las posibles contraindicaciones para su uso a tener en cuenta son: afaquia, implantes de iris, iridectomía amplia o antecedentes de infecciones oculares como herpes o toxoplasmosis (58).

Según un estudio realizado por la AAO, tras tres años de seguimiento en pacientes tratados con el implante intravítreo de DXM, se vio que el 59,2% de los pacientes que se beneficiaron de este tratamiento se asoció con un aumento en el desarrollo de cataratas. Y en los que respecta a la PIO, en un 40% de los pacientes su presión aumentó. Aunque la mayoría de los pacientes fueron manejables con tratamiento tópico, precisando cirugía solo un 0.3%. Además, el aumento de la PIO fue generalmente transitorio, alcanzando un pico aproximadamente a las 6 semanas después de cada inyección, con la PIO retornando a los niveles basales dentro de los 6 meses posteriores a esta (64).

Por lo tanto, actualmente, los corticosteroides son generalmente aceptados como agentes de segunda línea en el manejo del EMD, pero todavía se desconoce cuándo es el momento ideal para cambiar de uno a otro tratamiento, pacientes “switch”, pues la frecuencia

de las inyecciones con anti-VEGF, así como la duración del tratamiento, todavía no están claros (35,55,57).

Por último, otra de las armas terapéuticas para el tratamiento del EMD es la Cirugía Retino-Vítrea (CRV). Según la guía SERV, su uso queda limitado a aquellos ojos que presenten TVM, o adhesión vitreomacular, con engrosamiento del campo macular central objetivable en la OCT, y pérdida moderada o severa de la AV (Nivel de Evidencia 1, Grado de Recomendación A) (ver figura 15) (35). En cambio, en otros algoritmos terapéuticos, esta opción de tratamiento puede quedar relegada a tercera línea, tras intentar la farmacoterapia en primer y segundo lugar, incluso en aquellos ojos con TVM (58).

Hay una gran cantidad de estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento del edema macular diabético y tal y como se ha mencionado antes, la terapia con corticoides es una opción aceptable, especialmente en pacientes no respondedores a anti-VEGF.

El presente estudio tiene como fin observar, por medio del análisis de los biomarcadores objetivados mediante la SD-OCT, la evolución de los pacientes con EDM cuya terapia empleada sea el implante intravítreo de DXM.

VI. HIPÓTESIS

La Tomografía de Coherencia Óptica Swept-Source (SS-OCT) es capaz de detectar biomarcadores a nivel retiniano que tengan un valor pronóstico a la hora de establecer una mejor o peor respuesta en el tratamiento del edema mácula diabético (EMD) mediante el implante intravítreo de liberación prolongada de dexametasona Ozurdex®.

VII. OBJETIVOS

Objetivo primario

- Evaluar la existencia de una posible variación en los biomarcadores estructurales observados mediante SS-OCT en pacientes con edema macular diabético (EMD) antes y después de ser tratados con un implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada Ozurdex®, intentando establecer aquellos que puedan tener un posible valor pronóstico en cuanto al grado de respuesta frente a este tratamiento.

Objetivos secundarios

- Evaluar las variaciones en la PIO secundarias al tratamiento intravítreo con Ozurdex®.
- Evaluar las variaciones en la agudeza visual asociadas al tratamiento intravítreo con Ozurdex®.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

VIII. I DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional de serie de casos clínicos sobre 20 ojos de 17 pacientes diabéticos con edema macular diabético (EDM), tratados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Manises mediante la inyección intravítrea del dispositivo de liberación prolongada de dexametasona (DXM) (Ozurdex® Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) y a los que se les ha realizado un estudio sobre la mácula de tomografía de coherencia óptica con *Deep Range Imaging Triton*, *Swept Source SS-OCT (Topcon, Tokyo, Japan)*. Las imágenes con SD-OCT analizadas, fueron aquellas realizadas al inicio del estudio y a los tres meses, aproximadamente, tras el implante de dexametasona. Las variaciones de la segunda prueba de imagen oscilan entre 1.8 - 4.6 meses post inyección de DXM. Paralelamente, en algunos pacientes se estudió la evolución de la agudeza visual (AV) (15 ojos) y la presión intraocular (PIO) (10 ojos) pre y post tratamiento.

Esta serie de casos clínicos fue obtenida a partir de los registros del Servicio de Farmacia del Hospital de Manises, que incluía a todos aquellos pacientes tratados mediante Ozurdex® desde octubre 2015 hasta octubre de 2020, 224 pacientes, de los cuales solo 17 de ellos cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Antes de comenzar el estudio, se le solicitó el permiso correspondiente al Comité de Ética de Investigación (CEI) y al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM).

VIII. II PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Para participar en el análisis, los pacientes tendrán que cumplir con los siguientes *criterios de inclusión*:

1. Ser mayor de 18 años.
2. Ser diabético (Tipo 1 o 2) y haber sido diagnosticado de EDM.

3. Presentar un estudio mediante SS-OCT previo y a los 3 meses, aproximadamente, de la realización de la inyección de Ozurdex®.
4. Presentar una Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) entre 0,2 y 1 logMAR.
5. Presentar en la SS-OCT inicial un espesor macular central (EMC) $\geq 300\mu$.
6. Presentar en la SS-OCT inicial un edema macular quístico o espongiiforme.

Los *criterios de exclusión* son:

1. Edema macular secundario a causas distintas de retinopatía diabética.
2. Opacidades significativas de los medios que limiten la calidad de la imagen obtenido mediante SS-OCT (p. Ej. Opacidad corneal, catarata, hemorragia vítrea).
3. Presentar antecedentes de traumatismo ocular o cirugía en los últimos 6 meses.
4. Haber precisado la realización de una intervención quirúrgica oftalmológica durante el periodo de seguimiento del estudio.
5. Cualquier otra causa de administración intravítrea de corticosteroides.
6. Glaucoma no controlado, definido como presión intraocular (PIO) > 25 mmHg a pesar de medicación anti-glaucoma en el ojo estudiado.
7. Presencia de membrana epirretiniana en la SS-OCT.
8. Pacientes con una SS-OCT con diferente resolución y/o corte que impida su análisis adecuado.

Los pacientes que habiendo sido tratados previamente con inyecciones de anti-factor de crecimiento vascular (anti-VEGF) y no hayan obtenido una respuesta anatómica o funcional satisfactoria del EMD, no serán excluidos del estudio, pero, sí el tamaño muestral lo permite, se tendrá en cuenta dicha característica para un subanálisis posterior de esta cohorte. En este subanálisis se compararán las diferencias en la respuesta anatómica y funcional observadas respecto a los dos tratamientos.

VIII. III VARIABLES DEL ESTUDIO

1. Agudeza visual corregida expresada mediante el test de Snellen.
2. Presión intraocular (PIO) obtenida mediante tonometría de aplanación Goldmann.

3. Análisis de las SS-OCT horizontal del 0° a 180° obtenido mediante *DRI Triton SS-OCT (Topcon, Tokyo, Japan)* con suficiente calidad como para realizar el análisis de los los siguientes biomarcadores:
1. Espesor central de la retina.
 2. Desprendimiento neurosensorial subfoveal (DNS).
 3. Focos o puntos retinianos hiperreflectivos (PRH).
 4. Edema macular quístico (EMQ).
 5. Desorganización de las capas intrarretinianas (DRIL).
 6. Integridad de la membrana limitante externa (MLE) y zona elipsoide (EZ), conocido como DROL.

VIII. IV ANÁLISIS OCT

En los biomarcadores cualitativos, los pacientes se clasificaron en dos grupos para cada categoría (presente / ausente). Estas variables fueron: EMQ, DNS, PRH, DRIL y DROL. En la OCT se analizaron como:

- EMQ: presencia de engrosamiento macular que afecta a la fovea, con espacios cistoides intrarretinianos presentes en la capa nuclear interna y/o capa plexiforme externa dentro de un diámetro central de 1 mm (46). Por otro lado, se clasificaron según su reflectividad, en hiporreflectivos o hiperreflectivos.
- DNS: presencia de líquido subretiniano visualizado ópticamente como un espacio no reflectante, por encima de la línea hiperreflectante del epitelio pigmentario de la retina. Este desprendimiento puede estar aislado o asociado a un engrosamiento de retina simple o cistoide (23).
- PRH: recuento manual del número total de puntos hiperreflectivos. Apreciados en la OCT como unas manchas circunscritas de tamaño variable, con ausencia de sombra posterior y con reflectividad igual o mayor EPR (51). La presencia de un PRH fue considerado como presente.
- DRIL: pérdida de una clara demarcación entre las capas internas de la retina, desde el complejo de células ganglionares, capa plexiforme interna, hasta la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa (54).

- DROL: pérdida de reflectividad en las capas externas de la retina, EZ o MLE (41).
Se analizaron ambas capas por separado.

A nivel cuantitativo, se determinó el grosor medio del espesor macular, expresado como CTS, y calculado automáticamente mediante el software de la SS-OCT.

VIII. V CLASIFICACIÓN DE LOS PARTICIPANTES

La clasificación de los pacientes se llevó a cabo a partir de los registros del Servicio de Farmacia del Hospital de Manises. Y en base a esos datos se acotó la lista con los pacientes a aquellos que presentaban seguimiento con SS-OCT y no con otro instrumento de OCT. Tras esto, se vio qué pacientes habían sido tartratos con Ozurdex® en el contexto de EMD y, por último, se realizó la selección final en base a los criterios de inclusión y exclusión específicos del estudio. Las imágenes obtenidas fueron analizadas por dos observadores diferentes para evaluar la reproducibilidad en la capacidad del SS-OCT en su detección

Durante la recogida de información de cada paciente se registró: la edad, el sexo, el ojo afecto (derecho o izquierdo), el tipo de RD que presentaba, si el paciente había sido tratado previamente con un anti-VEGF (paciente *switch*) y de ser así, con cuántas inyecciones previas.

VIII. VI ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico de las diferencias obtenidas antes y después del tratamiento con Ozurdex® de las variables cuantitativas continuas (agudeza visual, espesor retiniano, medido como CST, y PIO) se realizó mediante la prueba no paramétrica de los *rangos con signo de Wilcoxon*, estableciendo las diferencias como estadísticamente significativas cuando se obtiene una $p < 0,05$.

El análisis estadístico de las variables cualitativas dicotómicas (desprendimiento neurosensorial subfoveal, focos o puntos retinianos hiperreflectivos, edema macular

quístico, desorganización de las capas intrarretinianas, integridad de la membrana limitante externa e integridad de la zona elipsoide) se realizó, por un lado, la estadística descriptiva con tablas de frecuencia y por otro lado, el análisis inferencial para datos emparejados de estas variables se realizó con el *Test de McNemar*, estableciendo las diferencias como estadísticamente significativas cuando se obtiene una $p < 0,05$.

Finalmente, se utilizó el *Test de correlación Kappa*, para el estudio de concordancia entre el observador A y el observador B.

El análisis estadístico se desarrolló mediante el programa estadístico AnalystSoft Inc., StatPlus: Mac 5.7.6.2 y todas las tablas de fuente de datos y de apoyo para la realización de los test se efectuó con Microsoft Excel.

IX. RESULTADOS

Variables cualitativas.

Un total de 20 ojos de 17 pacientes fueron estudiados, con una edad media de $67,6 \pm 16,57$ (29 - 87 años) y con predominio masculino del 60%. De los 20 ojos estudiado, 17 (85%) fueron pacientes *naive* y 3 (15%) fueron *switch* de un anti-VEGF. La AV media al inicio fue $0,3 \pm 0,24$ (Snellen) y postratamiento $0,26 \pm 0,17$ (Snellen), no siendo estadísticamente significativa la mejoría en AV ($p = 0,64646$). La PIO media al inicio fue de $16,7 \pm 3,02$ mmHg y postratamiento de $18,7 \pm 6,07$ mmHg. Y las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,40081$). El grosor macular expresado como CST, mostró una reducción tras el tratamiento estadísticamente significativa ($p = 0,00014$) disminuyendo de $443,05 \pm 133,58$ μm pretratamiento a $283,7 \pm 82,75$ μm postratamiento. Los resultados obtenidos sobre la AV, la PIO y el CST están resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores variables cuantitativas pre y post inyección intravítrea de DXM.

	Inicio	3 meses*	Valor p (Wilcoxon)
AV, Snellen	$0,3 \pm 0,24$	$0,26 \pm 0,17$	$0,64646$
PIO, mmHg	$16,7 \pm 3,02$	$18,7 \pm 6,07$	$0,40081$
CST, μm	$443,05 \pm 133,58$	$283,7 \pm 82,75$	$0,00014$

AV: agudeza visual. PIO: presión intraocular. CST: *central subfield thickness*.

*1,8 - 4.6 meses (media \pm desviación estándar)

Variables cuantitativas

El resto de las variables, presencia EMQ, contenido EMQ, PRH, DNS, DRIL, DROL EZ y DROL MLE, fueron estudiadas por dos observadores diferentes. Los resultados obtenidos de cada una de ellas se resumen en la Tabla 2 (Observador A) y en la Tabla 3 (Observador B), donde “Sí” habla de la presencia del biomarcador y “No” de la ausencia de este.

Tabla 2. Estadística descriptiva variables cualitativas dicotómicas Observador A.

Observador A	Pretratamiento					Postratamiento				
	Sí		No		Total Nº ojos	Sí		No		Total Nº ojos
	N.º ojos	%	N.º ojos	%		N.º ojos	%	N.º ojos	%	
EMQ	19	95%	1	5%	20	10	50%	10	50%	20
Contenido EMQ*	6	32%	13	68%	19	5	50%	5	50%	10
PRH	20	100%	0	0%	20	19	95%	1	5%	20
DNS	6	30%	14	70%	20	2	10%	18	90%	20
DRIL	20	100%	0	0%	20	18	90%	2	10%	20
DROL EZ	18	90%	2	10%	20	16	80%	4	20%	20
DROL MLE	16	80%	4	20%	20	10	50%	10	50%	20

EMQ: edema macular quístico. PRH: puntos retinianos hiperreflectivo. DNS: desprendimiento neurosensorial. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. EZ: Zona elipsoide. MLE: membrana limitante externa.

*Biomarcador sobre el contenido reflectivo del EMQ donde “Sí” es hipereflectivo y “No” hiporreflectivo.

Tabla 3. Estadística descriptiva variables cualitativas dicotómicas Observador B.

Observador A	Pretratamiento					Postratamiento				
	Sí		No		Total Nº ojos	Sí		No		Total Nº ojos
	N.º ojos	%	N.º ojos	%		N.º ojos	%	N.º ojos	%	
EMQ	19	95%	1	5%	20	10	50%	10	50%	20
Contenido EMQ*	7	37%	12	63%	19	9	90%	1	10%	10
PRH	15	75%	5	25%	20	13	65%	7	35%	20
DNS	7	35%	13	65%	20	2	10%	18	90%	20
DRIL	20	100%	0	0%	20	15	75%	5	25%	20
DROL EZ	16	80%	4	20%	20	11	55%	9	45%	20
DROL MLE	13	65%	7	35%	20	7	35%	13	65%	20

EMQ: edema macular quístico. PRH: puntos retinianos hiperreflectivo. DNS: desprendimiento neurosensorial. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. EZ: Zona elipsoide. MLE: membrana limitante externa.

*Biomarcador sobre el contenido reflectivo del EMQ donde “Sí” es hipereflectivo y “No” hiporreflectivo.

En cuanto a las determinaciones realizadas por el observador A y el observador B, conocieron con que los biomarcadores presencia de EMQ ($p = 0,01586$ y ($p = 0,00766$, respectivamente) y DROL MLE ($p = 0,04123$, ambos) resultaron estadísticamente

significativos los cambios tras el tratamiento con Ozurdex®. Por otro lado, las pruebas de significación utilizada no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) para ambos observadores para los biomarcadores DNS, PRH, contenido EMQ, DRIL y DROL zona elipsoide.

Concordancia entre observadores

Los resultados del test de concordancia entre observadores pretratamiento y posttratamiento, se recogen en la Tabla 4, tomándose como rangos de referencia: Kappa entre 0,76 y 1 concordancia entre observadores excelente, Kappa entre 0,41 y 0,75 concordancia entre observadores satisfactoria y Kappa entre -1 y 0,40 concordancia entre observadores insatisfactoria.

Tabla 4. Biomarcadores observados pretratamiento y postratamiento clasificados según su *índice kappa* en: excelente, satisfactoria o insatisfactoria.

	Pretratamiento	Postratamiento
Excelente	Presencia EMQ ($p=1$) PRH ($p=1$) DNS ($p=0,886$) DRIL ($p=1$)	Presencia EMQ ($p=0,8$) DNS ($p=1$)
Satisfactoria	Contenido EMQ ($p=0,417$) DROL Elipsoide ($p=0,615$) DROL MLE ($p=0,643$)	DRIL ($p=0,5$) DROL Elipsoide ($p=0,468$)
Insatisfactoria		Contenido EMQ ($p=0,27$) PRH ($p=0,178$) DROL MLE ($p=0,3$)

EMQ: edema macular quístico. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. DNS: desprendimiento neurosensorial. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. EZ: Zona elipsoide. MLE: membrana limitante externa.

Las tablas con los test estadísticos aplicados durante el estudio se encuentran recopiladas en el Anexo I.

X. DISCUSIÓN

Varios factores pueden influir en el resultado del tratamiento del EMD, como son la duración y extensión del edema, el patrón del edema o las características estructurales de las capas de la retina (51). Una forma de analizar a nivel estructural la retina del paciente con RD es mediante la OCT. Múltiples son los estudios que hablan sobre los biomarcadores objetivados con esta técnica, pero aún no se ha establecido una clasificación consensuada y oficial que pueda ayudar a la organización de los pacientes en base a estos parámetros (13,38-39). A lo largo de los años, han surgido algunas clasificaciones en base a la OCT, aunque no oficiales, como son: la clasificación de Pannozzo et al. (40) basado en cinco parámetros (para más información ver figura 7 en la introducción, pág.16), la clasificación de Helmy et al. (65), donde se dividieron a los pacientes en cuatro grupos según la relación del EMQ respecto al grosor macular, o la de Parodi et al. (66) con una clasificación más centrada en la patogenia del EMD.

Stage	T	C	E and/or D
Early DM (Figure 1)	T1	C1	E0 and D0
	T1	C2	E0 and D0
Advanced DM (Figure 2)	T1	C1	E1 and D0 or D
	T1	C2	E1 and D0 or D
	T2	C1	E0 and D0 or D
	T2	C1	E1 and D0 or D
	T2	C2	E0 and D0 or D
	T2	C2	E1 and D0 or D
	T2	C3	E0 and D0 or D
	T2	C3	E1 and D0 or D
Severe DM (Figure 3)	T1	C1	E2 and D0 or D
	T1	C2	E2 and D0 or D
	T2	C1	E2 and D0 or D
	T2	C2	E2 and D0 or D
	T2	C3	E2 and D0 or D
Atrophic maculopathy (Figure 4)	T0	C0	E2 and D0 or D
	T0	C1	E2 and D0 or D
	T0	C2	E2 and D0 or D

EZ: ellipsoid zone; ELM: external limiting membrane; DRIL: disorganization of the inner retinal layers; DM: diabetic maculopathy.

Figura 16. Resumen de la clasificación de Giacomo Panozzo et al. en base a los diferentes biomarcadores objetivados en la SD-OCT. T (*thickening*): espesor macular. C (*cyst*): EMQ. E: Estado MLE y EZ. D: DRIL (33 p7).

En una publicación de la EJO en 2019, el grupo de Giacomo Panozzo et al.¹ (33) presentaron una clasificación en base a la morfología retiniana objetivada con SD-OCT. Propusieron cuatro etapas en el EMD (temprana, avanzada, severa y atrófica) basándose en el uso de biomarcadores similares a los de nuestro estudio, como: grosor macular, EMQ, estado de MLE y/o EZ, DRILy PRH. Y otros adicionales como el fluido subfoveal y la relación vitreoretiniana (ver figura 16 y 17).

¹ La clasificación de Panozzo et al. (2004) y la clasificación de Giacomo Panozzo et al. (2019), fueron realizadas por diferente grupo de investigación, a pesar de que en ambas el investigador principal se llame Giacomo Panozzo. Para evitar confusión a lo largo del texto se hará referencia a la más reciente nombrándola con nombre y apellido.

Hyperreflective foci (H)	Less than 30	H0
	More than 30	H1
Subretinal fluid (F)	Absent	F0
	Present	F1
Vitreoretinal relationship (V)	Absence of any visible adhesion or traction	V0
	IVD	V1
	PVD	V2
	VMT	V3
	ERM	V4

IVD: incomplete posterior vitreous detachment; PVD: posterior vitreous detachment; VMT: vitreomacular traction; ERM: epiretinal membrane.

Figura 17. Continuación resumen clasificación de Giacomo Panozzo et al. en base a los diferentes biomarcadores objetivados en la SD-OCT (33 p7).

En nuestra investigación, en base a estudios previos (23,25,36,39,46,49,52-53) y a nuestro propios resultados clasificamos los diferentes biomarcadores en base a cinco características: la presencia de componente inflamatorio, indicar posible mal pronóstico de AV, actuar como signo de cronicidad o predecir la respuesta al tratamiento. Esta clasificación se muestra en la tabla 5.

	Espesor retiniano	EMQ	DNS	PRH	DRIL	DROL
Inflamatorio		X	X	X		
Mal pronóstico de AV	X			X	X	X
Predictivo de respuesta al tratamiento		X	X	X		
Cronicidad				X	X	X

Tabla 5. Tabla resumen de las características principales de los biomarcadores estudiados. EMQ: edema macular quístico. DNS: desprendimiento neurosensorial. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. AV: agudeza visual.

Por lo tanto, aunque hay múltiples estudios con diferentes propuestas de clasificación, se necesitan más estudios unificados al respecto para llegar a una clasificación fácil y universal del EMD mediante OCT, con el fin de intentar individualizar el tratamiento de los pacientes según sus características morfológicas. Con nuestro estudio, hemos buscado adentrarnos un poco en esta cuestión, mediante la evolución de diferentes biomarcadores estructurales tras el tratamiento intravítreo con dexametasona.

Respecto a las variables cuantitativas de nuestro estudio, AV, PIO y CST, como se ha mencionado previamente, solo resultó estadísticamente significativa la disminución del CST tras el tratamiento. Pudimos observar como de los 20 ojos estudiados, 19 de ellos, el 95%, presentaban al inicio un CST mayor que tras la inyección intravítrea de DXM. El paciente 20, fue el único con un aumento post inyección del espesor macular, pasando de 361 μm a 382 μm de grosor. Aunque cabe mencionar que ambos observadores coincidieron que en ese mismo paciente la presencia de quistes, PRH y DRIL se mantenían patológicos pre y postratamiento. Con estos datos podemos sugerir según, que el paciente 20, no fue un buen respondedor al tratamiento con Ozurdex® (ver figura 18).

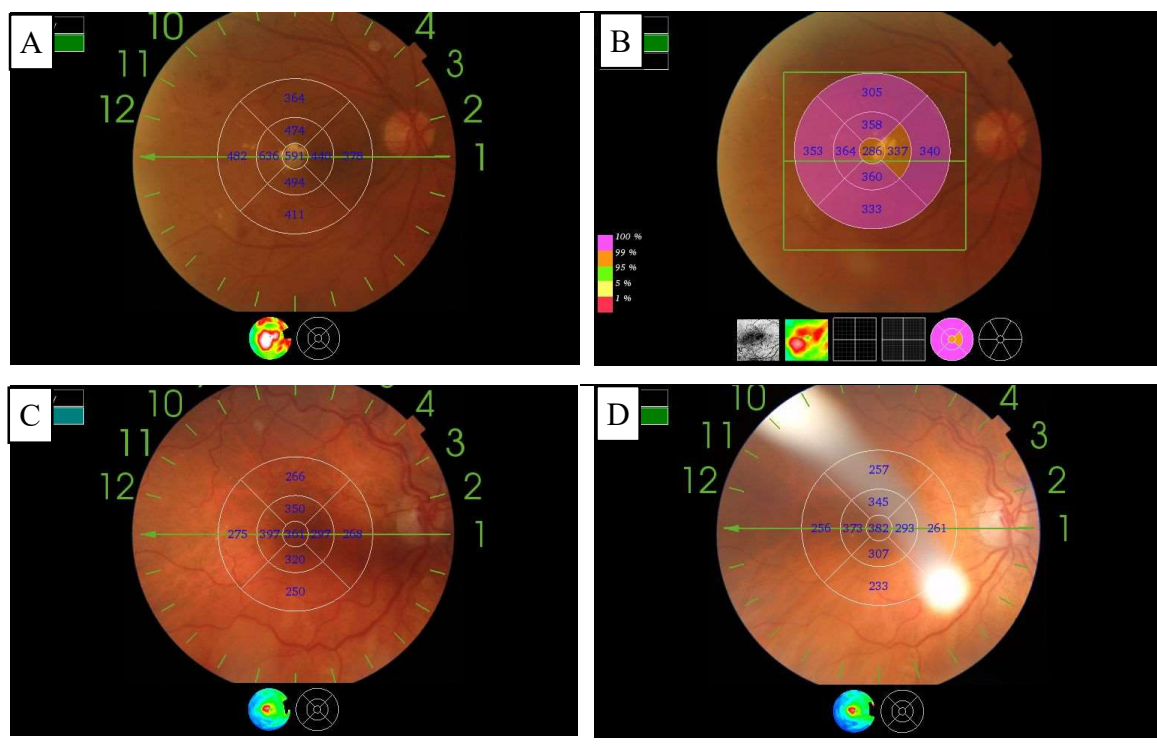


Figura 18. Paciente 1 (A y B) y paciente 20 (C y B) donde se observa la evolución del grosor del subcampo central (CST). A) Pretratamiento con 591 μm de CST. B) Postratamiento reducción del CST a 286 μm . C) Pretratamiento con 361 μm de CST. D) Aumento postratamiento del CST a 382 μm .

Cuando hablamos de parámetros de grosor macular, podemos hablar de tres valores: el grosor del subcampo central (CST), el grosor medio del cubo (CAT) y el volumen cúbico (CV). Por lo tanto, con una SS-OCT y esos 3 parámetros, es posible hacer una primera valoración cuantitativa de los cambios que se han llevado en la patología retiniana (43). En

nuestro estudio al medir el CST, intentamos aproximarnos al valor real del grosor macular de una forma fácilmente disponible, de hecho, muchos autores llaman al CST, *central macular thickness* (CMT), por su gran aproximación (46,67). Lo más importante de este biomarcador es, que al igual que CA, CV, se considera un biomarcador de severidad de la retinopatía, relacionándose una mayor CST con una retinopatía más severa, y en muchos de estos pacientes con CTS severo, se ha visto como tras el tratamiento, la recuperación funcional y/o estructural del ojo afecto es subóptima (43,68).

El valor medio de CST varía según la prueba utilizada siendo un valor promedio de referencia para Topcon de $221,77 \pm 4,32 \mu\text{m}$ (69). En nuestra muestra la media del CST antes del implante intravítreo de DXM fue de $443,05 \mu\text{m}$, reduciéndose significativamente a $283,7 \mu\text{m}$ de media en la segunda SS-OCT realizada. Por lo tanto, podemos sugerir que en nuestros pacientes tras el tratamiento se produjo una reducción significativa del CST, que, aunque no se volvió a valores normales de media, sí se aproximó más que al principio.

Por otro lado, durante la recogida de datos de nuestros pacientes, se registró qué pacientes habían sido tratados previamente con un fármaco anti-VEGF y cuales se habían tratado con Ozurdex® por primera vez, para realizar un posible subanálisis de las diferencias tras el tratamiento entre los pacientes *switch* y *naive*. Dado el pequeño número de pacientes *switch* de nuestra muestra, 3 ojos, este subanálisis no fue factible. En el estudio IRGREL-DEX (70), esta comparación sí fue posible. En ese estudio retrospectivo de 131 ojos, se clasificó a los pacientes en *switch* (59 ojos) y *naive* (71 ojos), y se registraron los cambios en CST tras el tratamiento con DXM a los 6, 12 y 24 meses. Se vio como la reducción del CST en ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En cambio, en el estudio llevado a cabo por Vujosevic et al (71), donde también se comparaban ambos tratamientos y se relacionaban con la evolución del grosor macula, se vio como, aunque en ambos tratamientos la reducción era significativa ($p < 0.0001$), la reducción fue mayor en los pacientes *naive* con DXM ($p = 0.032$).

Cabe destacar que la presencia de 3 pacientes *switch* y 17 *naive* en nuestro estudio, nos puede haber introducido un posible factor de confusión al generar una población posiblemente heterogénea.

Respecto al resto de variables cuantitativas, en nuestro estudio no resultaron estadísticamente significativas el cambio en AV y en PIO. Esto quiere decir, que, aunque no se correlacionó el tratamiento con DXM con una mejora de la AV, sí se vio como el fármaco Ozurdex® no provocó un aumento de la PIO en nuestros pacientes. Uno de los principales efectos adversos descrito en los glucocorticoides intraoculares.

La elevación de la PIO, ya sea inmediatamente tras la inyección de glucocorticoides o a las semanas de esta, es un factor de riesgo importante, entre otras cosas, para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto, por lo que es importante su identificación (72). Y su elevación tras el implante de DXM, aunque no haya sido significativo en nuestro estudio, sí ha sido descrito en otros trabajos. Como en el estudio de Pacella et al. (73) realizado en 2020, que, tras 4 años de seguimiento en 78 ojos, se observó como en el 10% de su muestra (8 de 78) desarrollaban hipertensión intraocular ($PIO \geq 23\text{mmHg}$ o aumento $\geq 10\text{mmHg}$ por encima del valor basal). Cabe destacar, que la incidencia de hipertensión intraocular varía entre estudios. Como, por ejemplo, en los dos estudios realizados por Malclès et al. (74-75) el estudio Safodex (421 ojos) y el estudio Reldex (128 ojos), donde se observó como en ambos grupos de pacientes, tras el tratamiento con Ozurdex®, sufrían un aumento de la PIO del 28,5 % (120 ojos) y del 10,2 % (13 ojos), respectivamente. Pero, en ambos estudios, vieron como casi en el 100% de los ojos, con hipotensores tópicos se resolvía el cuadro. Un 3% en Safodex requirió tratamiento por vía oral con acetazolamida, pero nadie necesitó cirugía.

Esta variación de resultados puede deberse a las diferentes características de los pacientes, como, por ejemplo: la presencia de glaucoma previo, la PIO de base, la edad, episodios anteriores de hipertensión intraocular o la razón de la corticoterapia intravítrea (73). De hecho, en el estudio Safodex (74), se estudian ojos con diferentes patologías y se ve como la incidencia de la hipertensión intraocular varía según la alteración preexistente, siendo mayor en uveítis (38%) u oclusión de la vena retiniana (36%), que en EMD (17%).

Por otro lado, en el estudio de Parcella et al. (73) ya mencionado, también se observó como el aumento de la PIO, podía ocurrir tras la primera, segunda o tercera inyección de

DXM, siendo de hecho mayor el porcentaje de ojos con aumento de la PIO tras la segunda inyección que tras la primera (5% frente a 7,2%). Aunque también cabe destacar, que el 100% de sus pacientes, recuperaron la PIO basal tras el tratamiento tópico con gotas hipotensoras, como timolol.

En nuestro estudio, solo se realizó el seguimiento de los pacientes tras la primera inyección. Por lo tanto, dado los datos expuestos en estudios previos, tampoco podemos descartar, que, si hubiéramos tenido una muestra de mayor tamaño o se hubieran analizado los ojos tras una segunda inyección con DXM, no hubiera resultado en un aumento estadísticamente significativo de la PIO.

En lo que respecta a la AV, aunque en nuestro estudio no se ha visto significancia, son múltiples los estudios donde se ha visto como tras el tratamiento del EMD ya sea con corticoterapia o con fármacos anti-VEGF, la recuperación de la AV es significativa (49,51,59). Aunque cabe destacar, de acuerdo con los niveles actuales de evidencia, se ha observado como la eficacia de DXM, en lo que respecta a mejora en AV, es mayor en aquellos pacientes que han sido tratados con DXM por primera vez, pacientes *naive*, que en aquellos refractarios al tratamiento con anti-VEGF. Un ejemplo es el estudio IRGREL-DEX (70), donde se analizó la respuesta en términos de AV en los pacientes tras el implante con DXM de dos grupos, *naive* y *switch*. La conclusión fue que tras el tratamiento la mejora de la AV en ambos grupos fue significativa ($p < 0.001$), pero en el grupo *naive* la recuperación de la visión fue mayor ($11,3 \pm 10$ vs $7,3 \pm 2,7$ letras). Y como ese, se llegan a conclusiones similares en otros estudios (47,76).

Aunque lo que sí ha aceptado ampliamente la bibliografía, es que cuando nos encontramos ante un paciente *switch* por no responder a un anti-VEGF, el tratamiento de elección, sobre todo, para que se produzca una mejora de la AV, son los glucocorticoides intravítreos (60,77-78). Un ejemplo, es el metaanálisis de 15 estudios con 3.859 pacientes, donde se vio como en los pacientes refractarios tras el tratamiento de con DXM, ganaron una media de 20 líneas ETDRS (79).

Estos estudios hacen plantearnos que en aquellos pacientes con EMD y una alteración acusada de la AV, quizá es mejor optar como primera opción de tratamiento al implante intravítreo con DXM, en vez de a la terapia monoclonal. Aunque cabe destacar, que el efecto beneficioso de los corticoides en la AV puede disminuir con el tiempo, y puede ser necesario repetir las inyecciones para mantener dicha mejoría (79). Por lo tanto, se necesitan más estudios al respecto.

Por otro lado, aunque nuestro estudio no se realizó en base a rangos de edad o sexo, sí se realizó el registro de esas variables durante el proceso de selección de pacientes y la edad media de nuestra muestra fue de $67,6 \pm 16,57$ años. En un estudio realizado en 2017 de 54 ojos (78), se estudiaron qué factores podían predecir una mejora de AV tras el tratamiento con DXM en pacientes *switch*, y vieron que algunos de los factores que predecían una peor AV eran: mayor edad, mayor grosor macular, ojos faquicos, presencia de DROL o más cantidad de PRH. La edad media de los pacientes de ese estudio fue $69,2 \pm 7,6$, similar a la nuestra.

Uno de los biomarcadores analizados en nuestro estudio fue la presencia de edema macular quístico. Se vio como de los 19 ojos que presentaban al inicio EMQ, es decir, el 95% de la muestra, tras el tratamiento se redujo a 10 ojos (50% de la muestra), siendo dicha reducción estadísticamente significativa en ambos observadores ($p= 0,016$ observador A, $p= 0,008$ observador B). Este biomarcador se observa en la OCT como cavidades ovoides con líquido en su interior, separadas unas de otras por septos altamente reflectantes (ver figura 19.) Su presencia se ha relacionado con alteración de la AV, como observaron Arf et al. (53) en 2020, donde la presencia de EMQ se relacionó con pérdida de AV de corta evolución ($p < 0.001$), o en el estudio de Terada et al. (80) donde concluyeron que los ojos

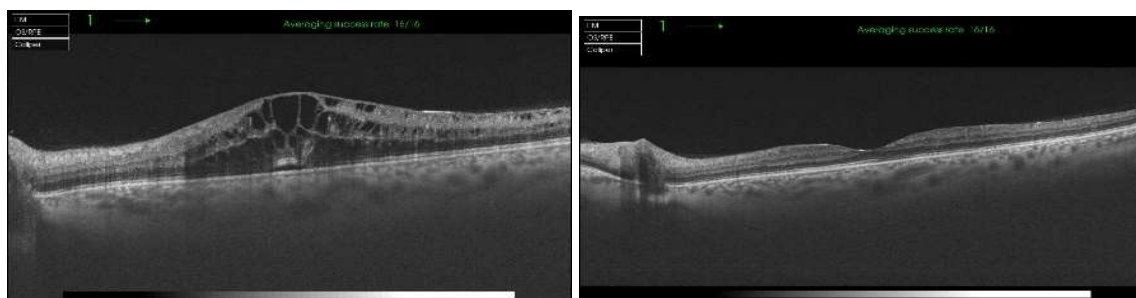


Figura 19. Paciente 3 con los quistes maculares con septos hiperreflectivos (imagen izquierda) y su resolución tras el tratamiento (imagen derecha).

con paredes hiperreflectantes en los espacios cistoides foveales tenían una peor agudeza visual y una alteración más grave de los fotorreceptores, que los que no presentaban tales hallazgos ($p = 0,008$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Del EMQ, además de su presencia, también se estudió su contenido, clasificándolos visualmente en la OCT en hiperreflectivos, cuando la reflectividad dentro del quiste era mayor que la reflectividad de la fovea, o en hiporreflectivos cuando era igual a esta (ver figura 20.). En nuestra muestra, en la SS-OCT pretratamiento se observaron 19 ojos con presencia de EMQ, y ambos observadores, con un *índice de Kappa* de 0,41, coincidieron con que había más quistes hiperreflectivo que hiporreflectivos. En cambio, tras el tratamiento, ni la concordancia entre observadores ni el análisis inferencial pre y postratamiento, resultaron estadísticamente significativo.

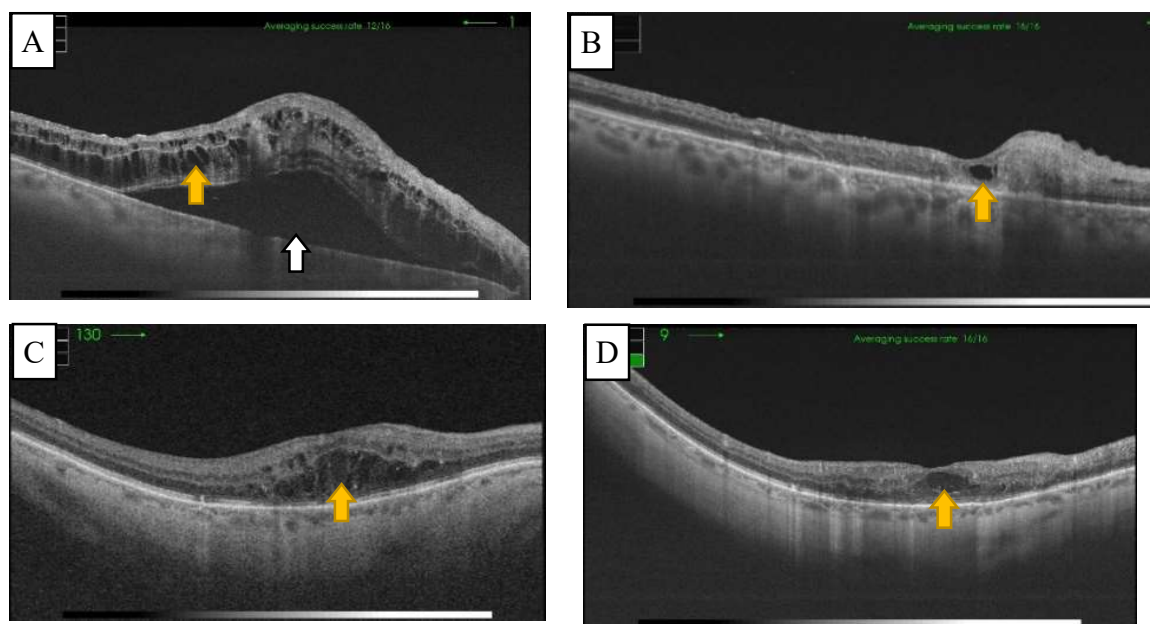


Figura 20. Análisis del contenido del edema macular quístico (EMQ) (flechas amarillas) en paciente 19 A y B) y 9 (C y D). A) EMQ hiporreflectivo pretratamiento. Destaca el gran DNS en este ojo (flecha blanca). B) EMQ hiporreflectivo postratamiento. C) EMQ hiperreflectivo pretratamiento. D) EMQ hiperreflectivo postratamiento.

En términos generales, el biomarcador sobre contenido del EMQ, no ha resultado esclarecedor en nuestro estudio y junto con que no se conoce del todo el origen del contenido ni se sabe muy bien la evolución en términos de reflectividad de estos quistes, se necesitan

más estudios sobre este tema. En 2020, en un estudio retrospectivo de 165 ojos con EMD, vieron que la prevalencia de quistes hiperreflectivos de su muestra era del 37% (61 ojos) y tras tratamiento intraocular, el 85% de estos quistes se resolvía. Sin embargo, la presencia y evolución de estos quistes hiperreflectivos, no se logró relacionar con alteración o no de la AV. Por lo tanto, estos depósitos hiperreflectantes no se han asociado, hasta el momento, con ninguna característica funcional en los ojos con maculopatía diabética (48).

Por lo tanto, como se ha dicho, el por qué los quistes tienen diferentes valores de reflectividad aún se desconoce, aunque actualmente algunos autores describen que la reflectividad de los quistes depende de la naturaleza de su contenido y puede deberse a una relación entre la vascularización dinámica y la densidad estructural del tejido, explotado por la presencia de compuestos como: proteínas pesadas, material hialino, macrófagos que han fagocitado lípidos o glóbulos rojos (48,81).

Respecto a la presencia de puntos retinianos hiperreflectivos, tanto el Observador A como el B, concluyeron que el tratamiento con Ozurdex® no llevó a una reducción significativa de este biomarcador ($p > 0.05$ en ambos). En investigaciones previas, los resultados obtenidos difieren de nuestro estudio. Como en el artículo publicado en la EJO en 2020, donde concluyen que en los 27 ojos con EMD (*naive* y *switch*), tras el tratamiento con DXM, el número de PRH se redujo significativamente ($p < 0.0001$); O en el estudio de Ceravolo et al. (23), donde compararon dos grupos de ojos, tratados con Ranibizumab o con DXM, y obtuvieron en ambos una reducción significativa de los PRH ($p < 0,001$ ambos). Aunque algo mejor de respuesta en los ojos tratados con DXM ($p < 0.01$).

Por otro lado, la baja concordancia entre observadores en los PRH tras el tratamiento (*Indice Kappa* = 0,178) puede ser explicada por un error cometido durante el estudio. Un observador considero como presente si habían ≥ 5 PRH en la SS-OCT y el otro observador tomo como “Sí” a la presencia un solo PRH.

Por lo tanto, en base a lo expuesto, no podemos sacar conclusiones definitivas respecto a este biomarcador y quizá un futuro estudio donde se analice con más intensidad la implicación de los PRH en la macula, sería interesante.

El desprendimiento neurosensorial, al igual que los PRH, es uno de los biomarcadores de componente inflamatorio predictivo de respuesta al tratamiento (36). En nuestra muestra de pacientes, el 30-35% de los ojos (según observador, con índice de Kappa de 0.886 pretratamiento y 1 postratamiento), presentaban DNS pretratamiento, y tras una única inyección con DXM, este número se redujo al 10% (ver figura 21.). Dicha reducción en número de ojos no resultó significativa en nuestro estudio, con un valor $p > 0.05$ para ambos observadores. En artículos previos, esta relación estadística, sí ha sido demostrada, destacando, de hecho, la corticoterapia como tratamiento eficaz en la reducción de este biomarcador (23,71). Un ejemplo, es un estudio prospectivo de serie de casos con 44 ojos no respondedores a anti-VEGF, donde se observó cómo pasado un mes tras inyección con DXM, el 81,8% de los ojos con DNS se resolvió (60).

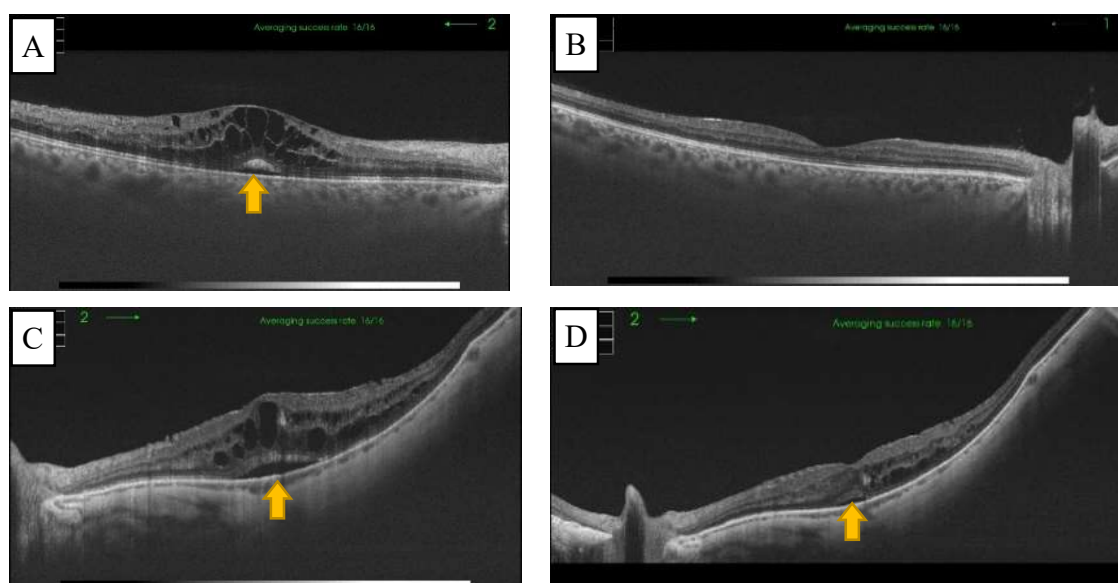


Figura 21. Paciente 2 con desprendimiento neurosensorial subfoveal (DNS) al inicio (A) y con completa resolución tras el implante de dexametasona. (B). Y paciente 21 con DNS pretratamiento (C) y resolución incompleta del DNS tras el tratamiento (D). (Flechas amarillas=DNS).

Cabe destacar, que, en ese mismo estudio, se clasificaron a los pacientes en tres grupos y en cada uno se vio una respuesta al implante de DXM. Grupo 1, ojos con DNS y

PHR. Al mes de tratamiento se observó la mejoría de la AV y la reducción en el grosor macular. Grupo 2, solo PHR. No se observó mejoría en la AV, aunque sí en el grosor. Grupo 3, ojos sin DNS ni PHR, no mejoraron ni en AV ni en grosor (60). Estos resultados, nos remarcen como los ojos con predominio de biomarcadores inflamatorios responden mejor al efecto antiinflamatorio de la corticoterapia. Nuestro estudio, como hemos comentado, no resultó significativo, pero dada la evidencia actual, sería interesante realizar un estudio similar con una mayor cantidad de ojos con DNS, para ver si los resultados difieren o no.

El biomarcador DRIL, define la alteración en la organización de las capas internas de la retina (capa plexiforme interna, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa) En esas capas se encuentran diferentes conexiones sináptica intrarretiniana y la alteración de estas conexiones se relaciona con alteración en la vía visual (54). Esto explica, como hemos resumido la tabla 5, que DRIL aparte de indicar EMD de larga evolución, también indica mal pronóstico de AV.

Varios son los estudios que han investigado sobre esta relación como el estudio de Cavalleri et al. (55), donde tras 12 meses de tratamiento con DMX solo los ojos sin DRIL, tuvieron una ganancia significativa de AV ($p = 0,03$). En nuestra investigación ambos observadores coincidieron que tras la inyección con Ozurdex®, la reducción de este biomarcador no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Por lo tanto, podemos suponer, según nuestros resultados, que el biomarcador DRIL no es un buen respondedor a la corticoterapia. Resultados contrapuestos, se han visto en otras investigaciones, como en el estudio de Meduri et al. (82) en 2021, donde, al igual que nuestro estudio, no se observó una reducción estadísticamente significativa en DRIL tras el implante DXM o en la investigación de Vujosevic et al. (51) en 2019, donde los ojos tratados con DXM, respondieron mejor en términos de reducción de DRIL en comparación con los tratados ranibizumab (-62.0% vs. -24% , $p = 0.008$).

Respecto a los cambios en la organización de las capas externas de la retina, analizamos por separado la zona elipsoide y la membrana limitante externa. El cambio en la

desorganización de la MLE pre y postratamiento sí resultó estadísticamente significativa en ambos observadores ($p = 0.04$ ambos), pasando de 16-13 ojos afectados pretratamiento, según observador, a 10-7 ojos con DROL MLE postratamiento. En cambio, la reducción en la desorganización de EZ, no resultó estadísticamente significativa para ninguno de los dos observadores ($p > 0.05$). Por lo tanto, según nuestro estudio, el tratamiento con Ozurdex® sí mejora la integridad en MLE, pero no en EZ.

Para entender bien esta respuesta, hay que entender la relación entre ambas capas. Se ha visto como en un ojo donde hay desorganización de la MLE, la AV está más alterada que si solo está alterada la EZ. Si nos imaginamos una alteración por pasos consecutivos, es fácil de imaginar que, si la desorganización de MLE implica desorganización de EZ cuando se llega a alterar la MLE, quiere decir que la disrupción de las capas externas es más marcada y de ahí que haya generalmente menor AV (49,83). A su vez, tras el tratamiento ocurra la recuperación de la integridad de las capas, ocurrirá antes en la MLE que en la EZ (84). Esto puede explicar, porque en nuestro estudio solo se restauró tras el tratamiento la MLE. Nos hace pensar que quizá si hubiéramos seguido a los pacientes durante una segunda inyección de DXM, podríamos haber apreciado un cambio significativo también en la EZ. Sería interesante realizar una investigación con un seguimiento más a largo plazo de los pacientes.

En la investigación de 81 ojos realizada por Helal et al., además de estudiar dicha relación, se vio como la presencia de DROL en EZ y/o MLE, conducía a una peor AV ($p = 0,001$ y $p = 0,01$ respectivamente). De hecho, aunque quizá se requieran más estudios para entender el comportamiento de ambas capas por separado, sí se ha estudiado ampliamente la relación del biomarcador DROL como mal predictor en términos de AV (49,53,55,78,82-83).

En la patogenia del EMD, se ha descrito como principal mediador endógeno en su producción al factor de crecimiento endotelial vascular. Y por esta implicación del mediador, surgieron los fármacos monoclonales anti-VEGF, cuya función consiste en reducir significativamente los valores del VEGF y con ello intentar restaurar la retina (25).

Actualmente son considerados el tratamiento estándar de elección en el EMD y han mostrado múltiples resultados satisfactorios en términos de AV y a nivel anatómico en estos pacientes (35,42,58). Aun así, la existencia de múltiples pacientes no respondedores a estos fármacos o con una respuesta transitoria, ha llevado al empleo de corticoides intravítreos como segunda línea de tratamiento (47,60,77).

En los últimos años, múltiples estudios han puesto bajo cuestión si realmente los anti-VEGF siguen siendo la única arma terapéutica de primera línea en el EMD. La corticoterapia con DXM, ha mostrado ser una buena opción terapéutica tanto a nivel estructural como funcional en pacientes con EMD. Y se ha visto como pacientes *naive* tratados con DXM, muestran una respuesta semejante a los pacientes tratados con un anti-VEGF (49,51,62).

El uso de los corticoides se basa principalmente en su actuación como antiinflamatorio. De hecho, basándonos en esto, no sería extraño pensar que aquellos ojos donde predominen biomarcadores inflamatorios, como EMQ, PRH o DNS, tengan una buena respuesta a este tratamiento. Y así se ha visto varios estudios. Como en el trabajo de Ceravolo et al. (23) ya mencionado previamente, donde estudiaron mediante SS-OCT los efectos que tenían las diferentes terapias en pacientes con EMD tratados por primera vez con ranibizumab (75 ojos) o con Ozurdex® (81 ojos). Se obtuvo que el tratamiento con DXM era superior al anti-VEGF en lo referente a la altura del DNS ($p = 0.03$) y cantidad de PHR ($p = 0.01$), justo en dos biomarcadores que indican inflamación. O en el estudio de Vujosevic et al. (71), mencionado anteriormente, donde la respuesta fue similar, observándose una reducción de DNS con DXM del 85.7% respecto al 50% de reducción con ranibizumab.

Al igual que con los biomarcadores que indican inflamación, en nuestro estudio nos hubiera gustado realizar, de haber tenido un tamaño muestral más adecuado, una clasificación de los pacientes en tres grupos según los biomarcadores con valor pronóstico objetivados. Clasificándolos como: A) Buen pronóstico (desprendimiento neurosensorial no crónico, quistes pequeños; B) Mal pronóstico (desprendimiento neurosensorial crónico, quistes de gran tamaño, PRH, DRIL, alteración integridad MLE y/o EZ); C) Mixtos, comparte características de ambos grupos. Pero dado nuestro pequeño número de pacientes,

esto no fue posible. Aunque abre la puerta para para desarrollar y continuar el estudio, pero esta vez con carácter prospectivo y un tamaño muestral más adecuado.

Por lo tanto, al igual que ocurría en el estudio de Ceravolo et al. (23) con los ojos con patrón inflamatorio, o la posibilidad de clasificación con valor pronóstico, sería interesante realizar más estudios para intentar determinar más subgrupos de pacientes según los biomarcadores objetivados y que esto nos ayude a ver que tratamiento es realmente mejor como primera línea, si la corticoterapia o los fármaco anti- VEGF. Nuestro estudio pretendía acercarnos un poco más a la resolución de esas incógnitas con el análisis por SS-OCT de los diferentes biomarcadores estructurales explicados durante la redacción.

Este estudio tiene algunas limitaciones, como son:

- Pequeño tamaño muestral.
- Naturaleza retrospectiva del estudio.
- Los exámenes de SS-OCTA no se espaciaron regularmente, por lo que es difícil proporcionar una visión precisa en tema tiempo de la evolución de los biomarcadores. De hecho, como se ha podido observar durante el texto la segunda SS-OCT abarcaba de 1.8 a 4.6 meses
- La SS-OCT del Hospital de Manises fue adquirida en 2015, por lo que los pacientes tratados previamente en el hospital con Ozurdex® no entraron en nuestro registro.
- Baja concordancia en algunos biomarcadores entre observadores, posiblemente por la diferencia de experiencia en el análisis de SS-OCT entre los observadores.

XI. CONCLUSIONES

1. El EMD con presencia de quistes, engrosamiento macular y/o desorganización de la MLE responden satisfactoriamente al implante de dexametasona.
2. Los biomarcadores, PRH, DNS, DRIL y desorganización de EZ, no se redujeron tras el tratamiento. Sugiere que son malos predictivos de respuesta al tratamiento con Ozurdex®.
3. Se necesitan más estudios para entender la evolución del contenido del EMQ y realizar un estudio más exhaustivo del DNS.
4. El tratamiento con Ozurdex® no causó un aumento secundario de la presión intraocular.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. [Internet]. Brussels, Belgium: 2019 [Consultado 10 May 2021]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. EpData. La diabetes en España, en datos y gráficos [Internet]. España: Europa Press; 2020 [Consultado 10 May 2021]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>.
3. Abreu-Gonzalez R, Gallego-Pinazo R, Abrales M, Pinilla I, Lopez-Galvez MI. Management of diabetic macular edema patients in clinical practice in Spain. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(6):664–72.
4. Al-Jarrah MA, Shatnawi H. Non-proliferative diabetic retinopathy symptoms detection and classification using neural network. *J Med Eng Technol*. 2017;41(6):498–505.
5. Qiao L, Zhu Y, Zhou H. Diabetic retinopathy detection using prognosis of microaneurysm and early diagnosis system for non-proliferative diabetic retinopathy based on deep learning algorithms. *IEEE Access*. 2020;8:104292–302.
6. Joshi S, Karule PT. A review on exudates detection methods for diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:1454–60.
7. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786–806.
8. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766–85.

9. López Gálvez MI. Escala internacional de severidad de la retinopatía y del edema macular diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79(4):149–50.
10. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
11. Parke DW III. How to classify the diabetic eye [Internet]. American Academy of Ophthalmology: 2016 [Consultado 10 May 2021]. Disponible en: <https://www.aao.org/young-ophthalmologists/yo-info/article/how-to-classify-diabetic-eye>.
12. Dutta S, Manideep BCS, Basha SM, Caytiles RD, Iyengar NCSN. Classification of diabetic retinopathy images by using deep learning models. *Int j grid distrib comput*. 2018;11(1):99–106.
13. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and biomarkers in diabetic macular edema and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):95.
14. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
15. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis*. 2015;2(1):17.
16. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e339-49.
17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.

18. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807–22.
19. La Mantia A, Kurt RA, Mejor S, Egan CA, Tufail A, Keane PA, et al. Comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina*. 2019;39(5):926–37.
20. Kashani AH, Green KM, Kwon J, Chu Z, Zhang Q, Wang RK, et al. Suspended scattering particles in motion: A novel feature of OCT angiography in exudative maculopathies. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(7):694–702.
21. Sander B, Larsen M, Engler C, Strøm C, Moldow B, Larsen N, et al. Diabetic macular oedema: a comparison of vitreous fluorometry, angiography, and retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(3):316–20.
22. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):313–22.
23. Ceravolo I, Oliverio GW, Alibrandi A, Bhatti A, Trombetta L, Rejdak R, et al. The application of structural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema. *Diagnostics*. 2020;10(6):413.
24. Sasaki M, Kawashima M, Kawasaki R, Uchida A, Koto T, Shinoda H, et al. Association of serum lipids with macular thickness and volume in type 2 diabetes without diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1749–53.
25. Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: Current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(1):28–35.

26. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
27. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381–9.
28. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4(1):27.
29. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1–32.
30. Zhang X, Bao S, Lai D, Rapkins RW, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes*. 2008;57(4):1026–33.
31. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 1998;8(3):127–30.
32. Jo DH, Yun J-H, Cho CS, Kim JH, Kim JH, Cho C-H. Interaction between microglia and retinal pigment epithelial cells determines the integrity of outer blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *Glia*. 2019;67(2):321–31.
33. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):8–18.
34. Kusunihara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: The old and the new. *Diabetes Metab J*. 2018;42(5):364

35. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Tercera revisión. “Guías de Práctica Clínica de la SERV”. [Internet]. Sociedad Española de Retina y Vitreo; 2019 [Consultado 10 May 2021]. Disponible en: www.serv.es.
36. Abreu R, Dolz R, Donate J, Gallego R, López L. Tomografía de Coherencia Óptica. Obtención e interpretación de imágenes. Madrid, España: Línea de Comunicación; 2020
37. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TYY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3(1):1.
38. Mehta N, Tsui E, Lee GD, Dedania V, Modi Y. Imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59(1):241–62.
39. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12:1–16.
40. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19(1–2):13–20.
41. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TYY. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: A review: A review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(5):360–7.
42. Evidence-Based Optometry Guideline Development Group. Evidence-based clinical practice guideline: Eye care of the patient with diabetes mellitus. Second edition. St Louis, Misuri, Estados Unidos: American Optometric Association; 2019.

43. Saxena S, Caprnda M, Ruia S, Prasad S, Ankita, Fedotova J, et al. Spectral domain optical coherence tomography based imaging biomarkers for diabetic retinopathy. *Endocrine*. 2019;66(3):509–16.
44. Dhamdhere KP, Bearse MA Jr, Harrison W, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Associations between local retinal thickness and function in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6122–8.
45. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2741–8.
46. Lenis TL, Au A, Hou K, Govetto A, Sarraf D. Alterations of the foveal central bouquet associated with cystoid macular edema. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):301–9.
47. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, Monferrer-Adsuara C, Hernández-Bel L, Montero-Hernández J. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):15.
48. Couturier A, Mane V, Lavia CA, Tadayoni R. Hyperreflective cystoid spaces in diabetic macular oedema: prevalence and clinical implications. *Br J Ophthalmol*. 2020;0:1–7.
49. Narnaware SH, Bawankule PK, Raje D. Short-term outcomes of intravitreal dexamethasone in relation to biomarkers in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120925788.
50. Kim KT, Kim DY, Chae JB. Association between hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *J Ophthalmol*. 2019;2019.

51. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetol.* 2020;57(3):287–96.
52. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):710–17.
53. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Arbeitsphysiologie.* 2020;258(6):1165–72.
54. Joltikov KA, Sesi CA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, et al. Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5481–6.
55. Cavalleri M, Cicinelli MV, Parravano M, Varano M, De Geronimo D, Sacconi R, et al. Prognostic role of optical coherence tomography after switch to dexamethasone in diabetic macular edema. *Acta Diabetol.* 2020;57(2):163–71.
56. Moussa M, Leila M, Bessa AS, Lolah M, Abou Shousha M, El Hennawi HM, et al. Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en-face swept-source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):127.
57. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1629–37.
58. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(6):573–84.

59. Kaya M, Kocak N, Ozturk T, Bolluk V, Ayhan Z, Kaynak S. Intravitreal ranibizumab and dexamethasone implant injections as primary treatment of diabetic macular edema: simultaneously double protocol. *Eye*. 2021;35(3):777–85.
60. Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, Russo A, Macchi I, Faro G, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(4):540–4.
61. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–67.
62. García Layana A, Adán A, Ascaso FJ, Cabrera F, Donate J, Escobar Barranco JJ, et al. Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: Expert recommendations using a Delphi approach. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(5):1042–52.
63. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Zimmer-Galler I, Shah SM, et al. Pro-permeability factors in diabetic macular edema; The Diabetic Macular Edema Treated with Ozurdex trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:13–23.
64. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904–14.
65. Helmy YM, Atta Allah HR. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1731–7.
66. Parodi Battaglia M, Iacono P, Cascavilla M, Zucchiatti I, Bandello F. A pathogenetic classification of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2018;60(1):23–8.
67. Doncel-Fernández CJ, Castro-Luna G. Preoperative central macular thickness as a risk factor for pseudophakic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;259.

68. Nourinia R, Ahmadi H, Nekoei E, Malekifar P, Tofighi Z. Changes in central choroidal thickness after treatment of diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab correlation with central macular thickness and best-corrected visual acuity. *Retina*. 2018;38(5):970–5.
69. Solé González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2013;88(9):352–8.
70. Iglicki M, Busch C, Zur D, Okada M, Mariussi M, Chhablani JK, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The international retina group real-life 24-month multicenter study. The IRGREL-DEX study. *Retina*. 2019;39(1):44–51.
71. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pilotto E, Parrozzani R, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):464–71.
72. Bahadorani S, Krambeer C, Wannamaker K, Tie W, Jansen M, Espitia J, et al. The effects of repeated Ozurdex injections on ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:639–42.
73. Pacella E, Loffredo L, Malvasi M, Trovato Battagliola E, Messineo D, Pacella F, et al. Effects of repeated intravitreal injections of dexamethasone implants on intraocular pressure: A 4-year study. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3611–7.
74. Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié A-L, Agard É, Bellocq D, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex): The SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37(7):1352–9.
75. Malclès A, Dot C, Voirin N, Agard É, Vié A-L, Bellocq D, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone: The reldex study. *Retina*. 2017;37(4):753–60.

76. Zur D, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A, et al. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology*. 2018;125(2):267–75.
77. Busch C, Fraser-Bell S, Iglicki M, Lupidi M, Couturier A, Chaikitmongkol V, et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol*. 2019;56(12):1341–50.
78. Chatziralli I, Theodossiadis P, Parikakis E, Dimitriou E, Xirou T, Theodossiadis G, et al. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: Real-life data from a prospective study and predictive factors for visual outcome. *Diabetes Ther*. 2017;8(6):1393–404.
79. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, Chin EK, Almeida DRP. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: Meta-analysis and clinical implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):160–6.
80. Terada N, Murakami T, Uji A, Dodo Y, Mori Y, Tsujikawa A. Hyperreflective walls in foveal cystoid spaces as a biomarker of diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):7299.
81. Farci R, Sellam A, Coscas F, Coscas GJ, Diaz G, Napoli PE, et al. Multimodal OCT reflectivity analysis of the cystoid spaces in cystoid macular edema. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
82. Meduri A, Oliverio GW, Trombetta L, Giordano M, Inferrera L, Trombetta CJ. Optical coherence tomography predictors of favorable functional response in naïve diabetic macular edema eyes treated with dexamethasone implants as a first-line agent. *Eye*. 2021;35:1490–1495.

83. Mohamed S, Nabil K, Gomaa A, Haddad El, El E, Hamoda O. External limiting membrane and ellipsoid zone integrity and presenting visual acuity in treatment-naïve center involved diabetic macular edema. *EC Ophthalmology*. 2018;408–21.
84. De S, Saxena S, Kaur A, Mahdi AA, Misra A, Singh M, et al. Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. *Springer nature*. 2021;35(5):1490–5.

XIII. ANEXOS

TABLAS BASE DE DATOS

	CST medio Inicio Observador A (µm)	PRH Inicio Observador A (1: Sí, 2: No)	Presencia de quistes Inicio Observador A (1: sí, 2: no)	EMQ contenido Inicio Observador A 1: Hiperreflectivo, 2: hiporreflectivo)	Desprendimiento neurosensorial Inicio Observador A (1: Sí, 2: No)	DRIL Inicio Observador A (1: Sí, 2: No)	DROL Elipsoide Inicio Observador A (1: Sí, 2: No)	DROL MLE Inicio Observador A (1: Sí, 2: No)
Paciente 1	591	1	1	1	1	1	1	1
Paciente 2	575	1	1	2	1	1	1	2
Paciente 3	641	1	1	2	1	1	1	1
Paciente 4	335	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 5	339	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 6	623	1	1	2	1	1	1	1
Paciente 9	441	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 10	472	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 11	248	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 12	521	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 14	310	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 15	508	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 17	373	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 18	398	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 19	583	1	1	2	1	1	1	1
Paciente 20	361	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 21	611	1	1	2	1	1	1	1
Paciente 23	251	1	1	2	2	1	2	2
Paciente 25	242	1	2		2	1	1	1
Paciente 26	438	1	1	2	2	1	1	2

Tabla 6. Datos recopilados por el observador A de las SS-OCT antes del tratamiento. CTS: *central subfield thickness*. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

	CST medio 3 Meses Observador A (µm)	PRH 3 Meses Observador A (1: Sí, 2: No)	Presencia de quiste 3 Meses Observador A (1: sí, 2: no)	EMQ contenido 3 Meses Observador A (1: Hiperreflectivo, 2: Hiporreflectivo)	Desprendimiento neurosensorial 3 Meses Observador A (1: Sí, 2: No)	DRIL 3 Meses Observador A (1: Sí, 2: No)	DROL Elipsoide 3 Meses Observador A (1: Sí, 2: No)	DROL MLE 3 Meses Observador A (1: Sí, 2: No)
Paciente 1	286	2	2		2	1	1	1
Paciente 2	206	1	2		2	2	2	2
Paciente 3	200	1	2		2	2	2	2
Paciente 4	303	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 5	251	1	2		2	1	1	2
Paciente 6	247	1	2		2	1	1	1
Paciente 9	316	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 10	405	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 11	173	1	2		2	1	1	1
Paciente 12	173	1	2		2	1	1	1
Paciente 14	238	1	1	2	2	1	2	2
Paciente 15	414	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 17	332	1	1	1	2	1	1	2
Paciente 18	245	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 19	207	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 20	382	1	1	2	2	1	1	2
Paciente 21	434	1	2		1	1	1	2
Paciente 23	245	1	2		2	1	1	2
Paciente 25	237	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 26	380	1	2		1	1	1	2

Tabla 7. Datos recopilados por el observador A de las SS-OCT tras del tratamiento. CTS: *central subfield thickness*. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

	CST medio Inicio Observador B (μm)	PRH Inicio Observador B (1: Sí, 2: No)	Presencia de quistes Inicio Observador B (1: sí, 2: no)	EMQ contenido Inicio Observador B 1: Hiperreflectivo, 2: hiporreflectivo)	Desprendimiento neurosensorial Inicio Observador B (1: Sí, 2: No)	DRIL Inicio Observador B (1: Sí, 2: No)	DROL Elipsoide Inicio Observador B (1: Sí, 2: No)	DROL MLE Inicio Observador B (1: Sí, 2: No)
Paciente 1	591	1	1	1	1	1	1	1
Paciente 2	575	1	1	2	1	1	1	2
Paciente 3	641	2	1	2	1	1	1	1
Paciente 4	335	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 5	339	2	1	2	2	1	1	1
Paciente 6	623	1	1	2	1	1	1	2
Paciente 9	441	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 10	472	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 11	248	2	1	2	2	1	1	1
Paciente 12	521	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 14	310	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 15	508	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 17	373	2	1	1	2	1	1	1
Paciente 18	398	2	1	2	2	1	2	2
Paciente 19	583	1	1	2	1	1	1	1
Paciente 20	361	1	1	1	1	1	1	1
Paciente 21	611	1	1	2	1	1	1	2
Paciente 23	251	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 25	242	1	2		2	1	1	1
Paciente 26	438	1	1	2	2	1	2	2

Tabla 8. Datos recopilados por el observador B de las SS-OCT antes del tratamiento. CTS: *central subfield thickness*. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

	CST medio 3 Meses Observador B (µm)	PRH 3 Meses Observador B (1: Sí, 2: No)	Presencia de quiste 3 Meses Observador B (1: sí, 2: no)	EMQ contenido 3 Meses Observador B (1: Hiperreflectivo, 2: Hiporreflectivo)	Desprendimiento neurosensorial 3 Meses Observador B (1: Sí, 2: No)	DRIL 3 Meses Observador B (1: Sí, 2: No)	DROL Elipsoide 3 Meses Observador B (1: Sí, 2: No)	DROL MLE 3 Meses Observador B (1: Sí, 2: No)
Paciente 1	286	2	2		2	1	1	1
Paciente 2	206	2	2		2	2	2	2
Paciente 3	200	2	2		2	2	2	2
Paciente 4	303	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 5	251	2	2		2	1	1	1
Paciente 6	247	1	2		2	1	2	2
Paciente 9	316	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 10	405	1	1	1	2	1	1	2
Paciente 11	173	1	2		2	1	1	1
Paciente 12	173	1	2		2	2	1	1
Paciente 14	238	2	1	1	2	1	2	2
Paciente 15	414	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 17	332	1	1	1	2	1	1	1
Paciente 18	245	2	1	1	2	1	2	2
Paciente 19	207	1	1	2	2	1	1	1
Paciente 20	382	1	1	1	2	1	2	2
Paciente 21	434	1	1	1	1	1	1	2
Paciente 23	245	2	2		2	2	2	2
Paciente 25	237	1	2		2	1	1	2
Paciente 26	380	1	2		1	2	1	2

Tabla 9. Datos recopilados por el observador B de las SS-OCT tras el tratamiento. CTS: *central subfield thickness*. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

Individuo	PRH Inicio Obs A	PRH 3 Meses Obs A	Individuo	Presencia Quiste Inicio Obs A	Presencia Quiste 3 Meses Obs A	Individuo	EMQ Contenido Inicio Obs A	EMQ Contenido 3 Meses Obs A	Individuo	Desprendimiento neurosensorial Inicio Obs A	Desprendimiento neurosensorial 3 Meses Obs A
1	Si	No	1	Si	No	1	Si	No	1	Si	No
2	Si	Si	2	Si	No	2	No		2	Si	No
3	Si	Si	3	Si	No	3	No		3	Si	No
4	Si	Si	4	Si	Si	4	Si	Si	4	No	No
5	Si	Si	5	Si	No	5	No		5	No	No
6	Si	Si	6	Si	No	6	No		6	Si	No
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si	9	No	No
10	Si	Si	10	Si	Si	10	Si	Si	10	No	No
11	Si	Si	11	Si	No	11	No		11	No	No
12	Si	Si	12	Si	No	12	No		12	No	No
14	Si	Si	14	Si	Si	14	No	No	14	No	No
15	Si	Si	15	Si	Si	15	Si	Si	15	No	No
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	Si	17	No	No
18	Si	Si	18	Si	Si	18	No	No	18	No	No
19	Si	Si	19	Si	Si	19	No	No	19	Si	No
20	Si	Si	20	Si	Si	20	No	No	20	No	No
21	Si	Si	21	Si	No	21	No		21	Si	Si
23	Si	Si	23	Si	No	23	No		23	No	No
25	Si	Si	25	No	Si	25		No	25	No	No
26	Si	Si	26	Si	No	26	No		26	No	Si
PRH (Inicio-3 Meses)	Si	No	Presencia Quiste (Inicio - 3 Meses)	Si	No	EMQ Contenido (Inicio-3 Meses)	Si	No	Desprendimiento Neurosensorial (Inicio-3 Meses)	Si	No
Si	19	1	Si	9	10	Si	5	1	Si	1	5
No	0	0	No	1	0	No	0	4	No	1	13

Individuo	DRIL Inicio Obs A	DRIL 3 Meses Obs A	Individuo	DROL Elipsoide Inicio Obs A	DROL Elipsoide 3 Meses Obs A	Individuo	DROL MLE Inicio Obs A	DROL MLE 3 Meses Obs A
1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si
2	Si	No	2	Si	No	2	No	No
3	Si	No	3	Si	No	3	Si	No
4	Si	Si	4	No	No	4	No	No
5	Si	Si	5	Si	Si	5	Si	No
6	Si	Si	6	Si	Si	6	Si	Si
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si
10	Si	Si	10	Si	Si	10	Si	Si
11	Si	Si	11	Si	Si	11	Si	Si
12	Si	Si	12	Si	Si	12	Si	Si
14	Si	Si	14	Si	No	14	Si	No
15	Si	Si	15	Si	Si	15	Si	Si
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	No
18	Si	Si	18	Si	Si	18	Si	Si
19	Si	Si	19	Si	Si	19	Si	Si
20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	No
21	Si	Si	21	Si	Si	21	Si	No
23	Si	Si	23	No	Si	23	No	No
25	Si	Si	25	Si	Si	25	Si	Si
26	Si	Si	26	Si	Si	26	No	No
DRIL (Inicio-3 Meses)	Si	No	DROL Elipsoide (Inicio - 3 Meses)	Si	No	DROL MLE (Inicio-3 Meses)	Si	No
Si	18	2	Si	15	3	Si	10	6
No	0	0	No	1	1	No	0	4

Tabla 10. Tablas 2x2 aplicadas en el *test de McNemar*, con los datos pretratamiento y postratamiento del observador A. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

Individuo	PRH Inicio Obs B	PRH 3 Meses Obs B	Individuo	Presencia Quiste Inicio Obs B	Presencia Quiste 3 Meses Obs B	Individuo	EMQ Contenido Inicio Obs B	EMQ Contenido 3 Meses Obs B	Individuo	Desprendimiento neurosensorial Inicio Obs B	Desprendimiento neurosensorial 3 Meses Obs B
1	Si	No	1	Si	No	1	Si		1	Si	No
2	Si	No	2	Si	No	2	No		2	Si	No
3	No	No	3	Si	No	3	No		3	Si	No
4	Si	Si	4	Si	Si	4	Si	Si	4	No	No
5	No	No	5	Si	No	5	No		5	No	No
6	Si	Si	6	Si	No	6	No		6	Si	No
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si	9	No	No
10	Si	Si	10	Si	Si	10	No	Si	10	No	No
11	No	Si	11	Si	No	11	No		11	No	No
12	Si	Si	12	Si	No	12	No		12	No	No
14	Si	No	14	Si	Si	14	Si	Si	14	No	No
15	Si	Si	15	Si	Si	15	No	Si	15	No	No
17	No	Si	17	Si	Si	17	Si	Si	17	No	No
18	No	No	18	Si	Si	18	No	Si	18	No	No
19	Si	Si	19	Si	Si	19	No	No	19	Si	No
20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	No
21	Si	Si	21	Si	Si	21	No	Si	21	Si	Si
23	Si	No	23	Si	No	23	Si		23	No	No
25	Si	Si	25	No	No	25			25	No	No
26	Si	Si	26	Si	No	26	No		26	No	Si
PRH (Inicio-3 Meses)	Si	No	Presencia Quiste (Inicio - 3 Meses)	Si	No	EMQ Contenido (Inicio-3 Meses)	Si	No	Desprendimiento Neurosensorial (Inicio-3 Meses)	Si	No
Si	11	4	Si	10	9	Si	5	0	Si	1	6
No	2	3	No	0	1	No	4	1	No	1	12

Individuo	DRIL Inicio Obs B	DRIL 3 Meses Obs B	Individuo	DROL Elipsoide Inicio Obs B	DROL Elipsoide 3 Meses Obs B	Individuo	DROL MLE Inicio Obs B	DROL MLE 3 Meses Obs B
1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si
2	Si	No	2	Si	No	2	No	No
3	Si	No	3	Si	No	3	Si	No
4	Si	Si	4	No	No	4	No	No
5	Si	Si	5	Si	Si	5	Si	Si
6	Si	Si	6	Si	No	6	No	No
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si
10	Si	Si	10	Si	Si	10	Si	No
11	Si	Si	11	Si	Si	11	Si	Si
12	Si	No	12	Si	Si	12	Si	Si
14	Si	Si	14	Si	No	14	Si	No
15	Si	Si	15	Si	No	15	Si	No
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	Si
18	Si	Si	18	No	No	18	No	No
19	Si	Si	19	Si	Si	19	Si	Si
20	Si	Si	20	Si	No	20	Si	No
21	Si	Si	21	Si	Si	21	No	No
23	Si	No	23	No	No	23	No	No
25	Si	Si	25	Si	Si	25	Si	No
26	Si	No	26	No	Si	26	No	No
DRIL (Inicio-3 Meses)	Si	No	DROL Elipsoide (Inicio - 3 Meses)	Si	No	DROL MLE (Inicio-3 Meses)	Si	No
Si	15	5	Si	10	6	Si	7	6
No	0	0	No	1	3	No	0	7

Tabla 11. Tablas 2x2 aplicadas en el *test de McNemar*, con los datos pretratamiento y postratamiento del observador B. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

Individuo	PRH Inicio Obs B	PRH Inicio Obs A	Individuo	Presencia Quiste Inicio Obs B	Presencia Quiste Inicio Obs A	Individuo	EMQ Contenido Inicio Obs B	EMQ Contenido Inicio Obs A	Individuo	Desprendimi ento neurosensori al Inicio Obs B	Desprendimi ento neurosensori al Inicio Obs A
1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si
2	Si	Si	2	Si	Si	2	No	No	2	Si	Si
3	No	Si	3	Si	Si	3	No	No	3	Si	Si
4	Si	Si	4	Si	Si	4	Si	Si	4	No	No
5	No	Si	5	Si	Si	5	No	No	5	No	No
6	Si	Si	6	Si	Si	6	No	No	6	Si	Si
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si	9	No	No
10	Si	Si	10	Si	Si	10	No	Si	10	No	No
11	No	Si	11	Si	Si	11	No	No	11	No	No
12	Si	Si	12	Si	Si	12	No	No	12	No	No
14	Si	Si	14	Si	Si	14	Si	No	14	No	No
15	Si	Si	15	Si	Si	15	No	Si	15	No	No
17	No	Si	17	Si	Si	17	Si	Si	17	No	No
18	No	Si	18	Si	Si	18	No	No	18	No	No
19	Si	Si	19	Si	Si	19	No	No	19	Si	Si
20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	No	20	Si	No
21	Si	Si	21	Si	Si	21	No	No	21	Si	Si
23	Si	Si	23	Si	Si	23	Si	No	23	No	No
25	Si	Si	25	No	No	25			25	No	No
26	Si	Si	26	Si	Si	26	No	No	26	No	No
PRH Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No	Presencia Quiste Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No	EMQ Contenido Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No	Desprendimi ento Neurosensori al Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No
Si	15	0	Si	19	0	Si	4	3	Si	6	1
No	5	0	No	0	1	No	2	10	No	0	13

Individuo	DRIL Inicio Obs B	DRIL Inicio Obs A	Individuo	DROL Elipsoide Inicio Obs B	DROL Elipsoide Inicio Obs A	Individuo	DROL MLE Inicio Obs B	DROL MLE Inicio Obs A
1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si
2	Si	Si	2	Si	Si	2	No	No
3	Si	Si	3	Si	Si	3	Si	Si
4	Si	Si	4	No	No	4	No	No
5	Si	Si	5	Si	Si	5	Si	Si
6	Si	Si	6	Si	Si	6	No	Si
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si
10	Si	Si	10	Si	Si	10	Si	Si
11	Si	Si	11	Si	Si	11	Si	Si
12	Si	Si	12	Si	Si	12	Si	Si
14	Si	Si	14	Si	Si	14	Si	Si
15	Si	Si	15	Si	Si	15	Si	Si
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	Si
18	Si	Si	18	No	Si	18	No	Si
19	Si	Si	19	Si	Si	19	Si	Si
20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	Si
21	Si	Si	21	Si	Si	21	No	Si
23	Si	Si	23	No	No	23	No	No
25	Si	Si	25	Si	Si	25	Si	Si
26	Si	Si	26	No	Si	26	No	No
DRIL Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No	DROL Elipsoide Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No	DROL MLE Inicio (Obs B-Obs A)	Si	No
Si	20	0	Si	16	0	Si	13	0
No	0	0	No	2	2	No	3	4

Tabla 12. Tablas 2x2 aplicadas en el *test de correlación de Kappa*, con los datos pretratamiento del observador A y observador B. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

Individuo	PRH 3 Meses Obs B	PRH 3 Meses Obs A	Individuo	Presencia Quiste 3 Meses Obs B	Presencia Quiste 3 Meses Obs A	Individuo	EMQ Contenido 3 Meses Obs B	EMQ Contenido 3 Meses Obs A	Individuo	Desprendimi ento neurosensori al 3 Meses Obs B	Desprendimi ento neurosensori al 3 Meses Obs A
1	No	No	1	No	No	1		No	1	No	No
2	No	Si	2	No	No	2			2	No	No
3	No	Si	3	No	No	3			3	No	No
4	Si	Si	4	Si	Si	4	Si	Si	4	No	No
5	No	Si	5	No	No	5			5	No	No
6	Si	Si	6	No	No	6			6	No	No
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si	9	No	No
10	Si	Si	10	Si	Si	10	Si	Si	10	No	No
11	Si	Si	11	No	No	11			11	No	No
12	Si	Si	12	No	No	12			12	No	No
14	No	Si	14	Si	Si	14	Si	No	14	No	No
15	Si	Si	15	Si	Si	15	Si	Si	15	No	No
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	Si	17	No	No
18	No	Si	18	Si	Si	18	Si	No	18	No	No
19	Si	Si	19	Si	Si	19	No	No	19	No	No
20	Si	Si	20	Si	Si	20	Si	No	20	No	No
21	Si	Si	21	Si	No	21	Si		21	Si	Si
23	No	Si	23	No	No	23			23	No	No
25	Si	Si	25	No	Si	25		No	25	No	No
26	Si	Si	26	No	No	26			26	Si	Si
PRH 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No	Presencia Quiste 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No	EMQ Contenido 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No	Desprendimi ento Neurosensori al 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No
Si	13	0	Si	9	1	Si	5	3	Si	2	0
No	6	1	No	1	9	No	0	1	No	0	18

Individuo	DRIL 3 Meses Obs B	DRIL 3 Meses Obs A	Individuo	DROL Elipsoide 3 Meses Obs B	DROL Elipsoide 3 Meses Obs A	Individuo	DROL MLE 3 Meses Obs B	DROL MLE 3 Meses Obs A
1	Si	Si	1	Si	Si	1	Si	Si
2	No	No	2	No	No	2	No	No
3	No	No	3	No	No	3	No	No
4	Si	Si	4	No	No	4	No	No
5	Si	Si	5	Si	Si	5	Si	No
6	Si	Si	6	No	Si	6	No	Si
9	Si	Si	9	Si	Si	9	Si	Si
10	Si	Si	10	Si	Si	10	No	Si
11	Si	Si	11	Si	Si	11	Si	Si
12	No	Si	12	Si	Si	12	Si	Si
14	Si	Si	14	No	No	14	No	No
15	Si	Si	15	No	Si	15	No	Si
17	Si	Si	17	Si	Si	17	Si	No
18	Si	Si	18	No	Si	18	No	Si
19	Si	Si	19	Si	Si	19	Si	Si
20	Si	Si	20	No	Si	20	No	No
21	Si	Si	21	Si	Si	21	No	No
23	No	Si	23	No	Si	23	No	No
25	Si	Si	25	Si	Si	25	No	Si
26	No	Si	26	Si	Si	26	No	No
DRIL 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No	DROL Elipsoide 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No	DROL MLE 3 Meses (Obs B-Obs A)	Si	No
Si	15	0	Si	11	0	Si	5	2
No	3	2	No	5	4	No	5	8

Tabla 13. Tablas 2x2 aplicadas en el *test de correlación de Kappa*, con los datos postratamiento del observador A y observador B. PRH: puntos retinianos hiperreflectivos. EMQ: edema macular quístico. DRIL: desorganización capas internas retina. DROL: desorganización capas externas retina. MLE: membrana limitante externa.

	EDAD	SEXO (M=1 o H=2)	PIO Inicio (mmHg)	PIO 3 MESES (mmHg)
Paciente 1	61	2	14	32
Paciente 5	74	2	18	16
Paciente 6	74	2	18	16
Paciente 12	61	2	12	13
Paciente 14	57	1	19	22
Paciente 17	51	2	23	26
Paciente 19	80	2	16	16
Paciente 20	82	1	16	14
Paciente 23	82	1	15	16
Paciente 26	75	1	16	16

Tabla 14. Comparativa presión intraocular (PIO) pre y postratamiento. Con datos de edad y sexo de los pacientes. Aplicada al *test de Wilcoxon*.

	EDAD	SEXO (M=1 o H=2)	AV Inicio (Snellen)	AV 3 MESES Snellen)
Paciente 1	61	2	0,05	0,1
Paciente 2	29	1	0,2	0,4
Paciente 3	29	1	0,5	0,5
Paciente 4	87	2	0,25	0,5
Paciente 5	74	2	0,6	0,3
Paciente 6	74	2	0,16	0,3
Paciente 11	73	1	0,05	0,05
Paciente 12	61	2	0,05	0,05
Paciente 14	57	1	0,3	0,2
Paciente 15	74	2	0,12	0,12
Paciente 17	51	2	0,6	0,9
Paciente 18	60	2	0,5	0,5
Paciente 19	80	2	0,05	0,05
Paciente 23	82	1	0,8	0,32
Paciente 26	75	1	0,2	0,25

Tabla 15. Comparativa agudeza visual (AV) pre y postratamiento. Con datos de edad y sexo de los pacientes. Aplicada al *test de Wilcoxon*.

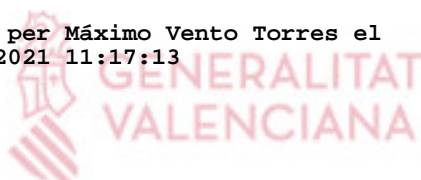
Valencia a 28 de abril de 2021

El **Dr. Máximo Vento Torres**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

INFORMA:

Que el Proyecto de TFG titulado: “*REPERCUSIÓN EN LOS BIOMARCADORES ESTRUCTURALES OBSERVABLES POR OCT TRAS INYECCIÓN INTRAVITREA DE IMPLANTE DE DEXAMETASONA EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO*” que será realizado en el HOSPITAL DE MANISES, siendo el Director del trabajo y Tutor del Hospital el **Dr. SALOM ALONSO, DAVID** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA**, y el INVESTIGADOR D./ Dña. **FOLGADO DE LA HERRÁN, CARLA**, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad y aceptación para su realización.

Firmat per Máximo Vento Torres el
29/04/2021 11:17:13



Máximo Vento Torres
Presidente de la Comisión de Investigación

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 31/03/2021, el Trabajo Fin de Grado:

Título: “REPERCUSIÓN EN LOS BIOMARCADORES ESTRUCTURALES OBSERVABLES POR OCT TRAS INYECCIÓN INTRAVITREA DE IMPLANTE DE DEXAMETASONA EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.”

Nº de registro: 2021-015-1

Documento	Fecha - Versión
Protocolo	TFG

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Trabajo Fin de Grado, que será realizado en el HOSPITAL DE MANISES, siendo el Director del trabajo y Tutor del Hospital el **Dr. SALOM ALONSO, DAVID** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA**, y el INVESTIGADOR D./ Dña. **FOLGADO DE LA HERRÁN, CARLA**.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 31 de marzo de 2021

Fdo.: MARÍA TORDERA BAVIERA
Secretario/a Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

REPERCUSIÓN EN LOS BIOMARCADORES ESTRUCTURALES OBSERVABLES POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA TRAS INYECCIÓN INTRAVITREA DE IMPLANTE DE DEXAMETASONA EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO



Autor: Carla Folgado de la Herrán ¹; Colaboradora: Clara Inés Martínez Rubio ²; Director: Dr. David Salom Alonso³

¹ Estudiante 6º Medicina en la UCV; ² Oftalmóloga en el Hospital de Manises; ³ Jefe del servicio de Oftalmología en el Hospital de Manises

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en todo el mundo y su complicación a edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de amenaza de visión en estos pacientes. Se identifica principalmente por la existencia de engrosamiento retiniano focal o difuso en el área macular, como consecuencia de cambios microvasculares.

En su fisiopatología está implicada la activación de varias vías y procesos, como la hipoxia, que inducen la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias, como la IL-6 o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En su conjunto, culmina en la degradación de la barrera hematorretiniana (BHR), aumento de la permeabilidad vascular y producción del EMD.

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) permite un análisis estructural no invasivo de la retina y es considerada como técnica de elección en la detección y seguimiento del EMD. En la práctica clínica actual, destacan la OCT de dominio espectral (SD-OCT) y la Swept Source-OCT (SS-OCT). Un tipo de biomarcador apreciable en el EMD son los biomarcadores estructurales, que son cambios morfológicos apreciables en la OCT.

El tratamiento del EMD se basa en el uso de la farmacoterapia como tratamiento de elección. Hay dos grupos farmacológicos principales, la corticoterapia y los anti-VEGF, siendo estos últimos los usados como primera línea generalmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

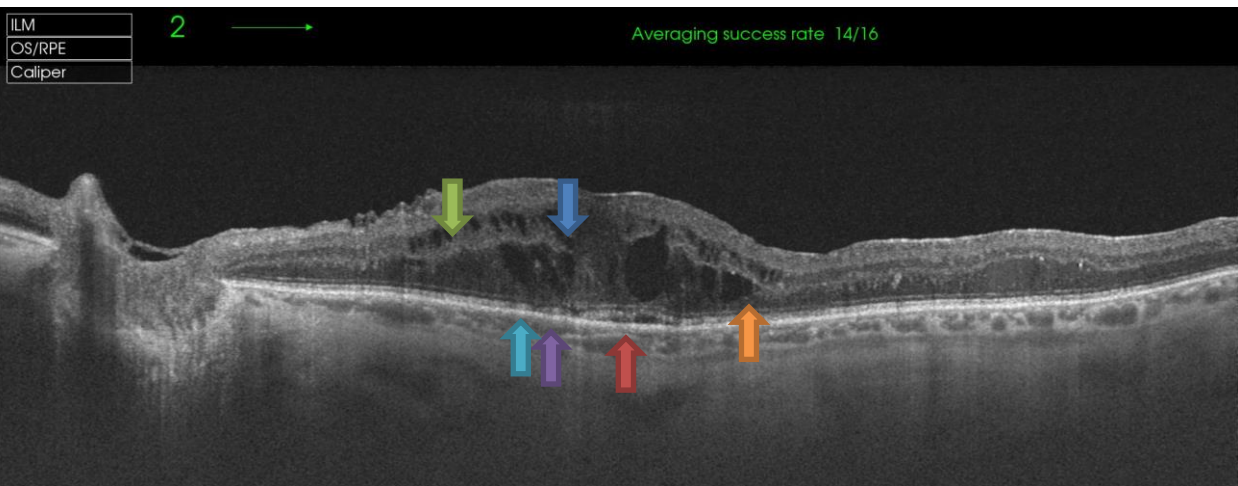
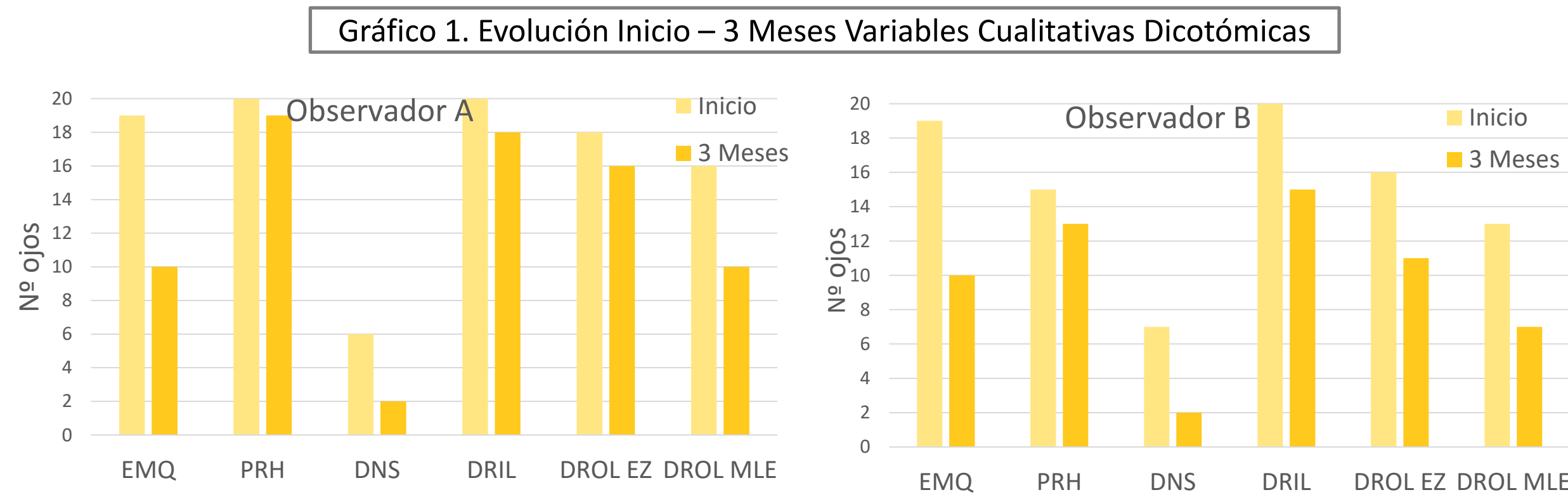


Figura 1. Ejemplo SS-OCT paciente 6 pretratamiento con todos los biomarcadores retinianos cualitativos.

PRH DNS DRIL DROL EZ EMQ hiporrefectivo DROL MLE

Estudio retrospectivo, observacional de serie de casos, obtenido del registro del Servicio de Farmacia del Hospital de Manises, que incluía a todo paciente tratado con inyección intravítrea del dispositivo de liberación prolongada de dexametasona, Ozurdex® desde octubre 2015 hasta octubre de 2020 que cumpliera los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Al final, la muestra se compuso de 20 ojos de 17 pacientes.

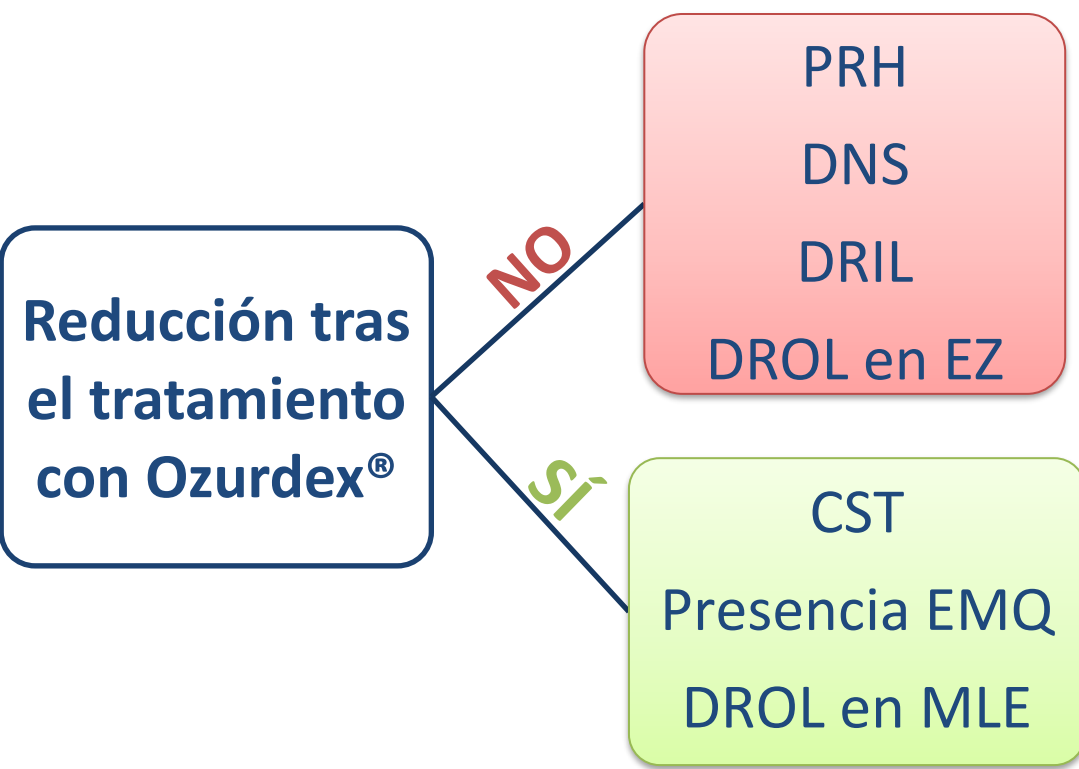
RESULTADOS



Un total de 20 ojos de 17 pacientes fueron estudiados, con una edad media de $67,6 \pm 16,57$ y con predominio masculino del 60%. De los 20 ojos, 17 (85%) fueron pacientes *naive* y 3 (15%) fueron *switch* de un anti-VEGF.

De las variables cualitativas, el cambio tras el tratamiento en la AV y la PIO no resultaron significativos ($p > 0.05$). La CST se redujo significativamente a los tres meses del tratamiento ($p = 0,00014$) (ver gráfico 2).

Respecto a las variables cualitativas (gráfico 1) ambos observadores coincidieron con que la reducción tras el tratamiento con Ozurdex® fue en dos de las seis variables dicotómicas (ver imagen de la derecha).



Agradecimientos: A todo aquel que con su granito de arena ha hecho posible que llegara hasta aquí. Y en especial a mi Padre, Madre, Claudia, Belén y Carles, que más que granito han sido kilos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La Tomografía de Coherencia Óptica Swept-Source (SS-OCT) es capaz de detectar biomarcadores a nivel retiniano que tengan un valor pronóstico a la hora de establecer una mejor o peor respuesta en el tratamiento del edema mácula diabético mediante el implante intravítreo de liberación prolongada de dexametasona Ozurdex®.

Objetivo Primario

Evaluar la existencia de una posible variación en los biomarcadores estructurales observados mediante SS-OCT en pacientes con edema macular diabético antes y después de ser tratados con un implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada Ozurdex®, intentando establecer aquellos que puedan tener un posible valor pronóstico en cuanto al grado de respuesta frente a este tratamiento.

Objetivo Secundario

- Evaluar las variaciones en la presión intraocular (PIO) secundarias al tratamiento intravítreo con Ozurdex®.
- Evaluar las variaciones en la agudeza visual (AV) asociadas al tratamiento intravítreo con Ozurdex®.

Se analizaron las imágenes por dos observadores diferentes, observador A y observador B, obtenidas por SS-OCT antes y después de la inyección.

Las variables cualitativas dicotómicas estudiadas en la SS-OCT fueron:

- Puntos retinianos hiperreflectivos (**PRH**).
- Desorganización de las capas intrarretinianas (**DRIL**).
- Desorganización de las capa retinianas externas (**DROL**) en zona elipsoide (**EZ**).
- DROL en Membrana limitante externa (**MLE**).
- Desprendimiento neurosensorial subfoveal (**DNS**).
- Edema macular quístico presencia y contenido (**EMQ**).

La variables cuantitativas analizadas fueron: grosor macular medio (**CST**), AV y PIO.

DISCUSIÓN

Gran cantidad de estudios comparan el tratamiento con anti-VEGF, considerado actualmente como primera línea en la mayoría de los escenarios del EMD, con el tratamiento con dexametasona y estudian la respuesta de los biomarcadores estructurales objetivados por la OCT con una u otra terapia. Pero a pesar de todos las investigaciones realizadas, no se ha establecido una clasificación unificada y universal de los pacientes en base a la descripción estructural de la OCT.

Con dicha clasificación se podría intentar realizar una valoración más individualizada de los pacientes con EMD y en base a ello establecer un tratamiento, ya sea con monoclonales o con corticoides, más ajustado al paciente. Con nuestro estudio hemos intentado abrir un poco más el camino en este campo.

	Espesor retiniano	EMQ	DNS	PRH	DRIL	DROL
Inflamatorio		X	X	X		
Mal pronóstico de AV	X			X	X	X
Predictivo de respuesta al tratamiento		X	X	X		
Cronicidad				X	X	X

Tabla 1. Tabla resumen de la clasificación de los biomarcadores en base a cinco características. Obtenida de los resultados de la investigación y de estudios previos.

CONCLUSIONES

- El EMD con presencia de quistes, engrosamiento macular y/o desorganización de la MLE responden satisfactoriamente al implante de dexametasona.
- Los biomarcadores, PRH, DNS, DRIL y desorganización de EZ, no se redujeron tras el tratamiento. Sugiere que son malos predictivos de respuesta a Ozurdex®.
- Se necesitan más estudios para entender la evolución del contenido del EMQ.
- El tratamiento con Ozurdex® no causó un aumento secundario de la PIO.